

۱



مقدمه و بیان مسئله

تومورهای مغزی ساختارهای متشکل از سلول های غیرطبیعی در مغز می باشند که به دو گروه اصلی خوش خیم و بد خیم تقسیم می شوند.^۱ تومور های بدخیم را نیز می توان به دو گروه اصلی اولیه و ثانویه تقسیم کرد که نوع اولیه آن از سلول های بافت خود مغز به وجود می آید، در حالی که نوع ثانویه آن حاصل انتشار این سلول ها از کانون دیگری به مغز است که به عنوان متاستاز شناخته می شود.^۱ شیوع تومورهای ثانویه بیشتر از نوع اولیه آن است و نسبت آنها ۴ به ۱ می باشد.^۲ علائم تمامی انواع تومورهای مغزی بسته به محل قرار گیری آنها در مغز دارد که به طور معمول شامل سردرد، تهوع و استفراغ، تشنج، اختلالات بینایی و علائم رفتاری می باشد.^۱ علائم اختصاصی تر شامل اختلال در راه رفتن، صحبت کردن و اختلالات حسی است که در موارد پیشرفته می تواند منجر به اختلال هوشیاری نیز بشود.^{۱، ۳}

اپیدمیولوژی

آستروسیتوماهای بدخیم شایع ترین تومور اولیه در بزرگسالان است. هر چند تومورهای اولیه بدخیم CNS تنها ۲ درصد تمامی سرطان ها را شامل می شوند، اما میزان عوارض و مرگ و میر بالاتری دارند.^۴ هر ساله حدود ۴۳۸۰۰ مورد جدید تومور مغزی خوش خیم و بدخیم مغزی در ایالات متحده تشخیص داده می شود. از این بیماران حدود ۱۲۷۶۰ مورد فوت می کنند.^۴ بروز تومور مغزی ۱۴٫۸ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال است که تقریباً نیمی از آنها بدخیم هستند. تومورهای بدخیم CNS از دلایل منجر به مرگ در کودکان در بین تومورهای توپیر و سومین عامل منجر به مرگ مرتبط با سرطان در دوران جوانی و سن بین ۱۵ تا ۳۴ سال است. میانگین سنی افرادی که دچار آستروسیتومای آناپلاستیک می شوند حدود ۴۰ سال است، بر خلاف گلیوبلاستوم مولتی فرم که میانگین سنی حدود ۵۳ سال با پیک سنی بین ۶۵ و ۷۴ سال دارد. گلیوبلاستوم مولتی فرم در آقایان با نسبت مرد به زن ۱٫۵ به ۱ بیشتر است.^۴

در مورد احتمال افزایش بروز ۱ تا ۲ درصد در سال تومورهای مغزی در دهه های ۸۰ و ۹۰ میلادی اختلاف نظرهایی وجود دارد. این افزایش می تواند به دلیل ظهور ابزارهای تشخیصی دقیق تر باشد.^۵ در مطالعات مبتنی بر جمعیت، موسسه سرطان هلند اثبات کرده است که میزان بروز گلیوم ها در کودکی و بزرگسالی مشابه است.^۵ در بزرگسالان افزایش معنی دار بروز آستروسیتومای با گرید بالا با کاهش متعاقب بروز آستروسیتومای با گرید پایین، آستروسیتوما با گرید نامشخص و گلیومای با هیستولوژی نامشخص تعدیل می شود.^۴ یافته های مشابهی توسط هوفمن و همکارانش در مرکز تومورهای سرطانی مغزی ایالات متحده از سال های ۱۹۸۵ تا ۱۹۹۹ گزارش شده است.

نیمی از تومورهای مغزی تازه تشخیص داده شده را گلیوم ها تشکیل می دهند.^۱ در بزرگسالان، اصطلاح گلیوم های با گرید پایین به طور معمول به گروهی از تومورهای منتشر و انفیلتراتیو اطلاق می شود که به عنوان گرید ۲ سازمان جهانی بهداشت (WHO) به خصوص آستروسیتومای گرید پایین، اولیگودندروسیتوما یا اولیگوآستروسیتومای مختلط تقسیم بندی می شود.^۱ شایع ترین زیرگروه های هیستولوژی آستروسیتومای گرید پایین، فیبریلری، پروتوپلاسمیک و جمیستوسیتیک هستند.

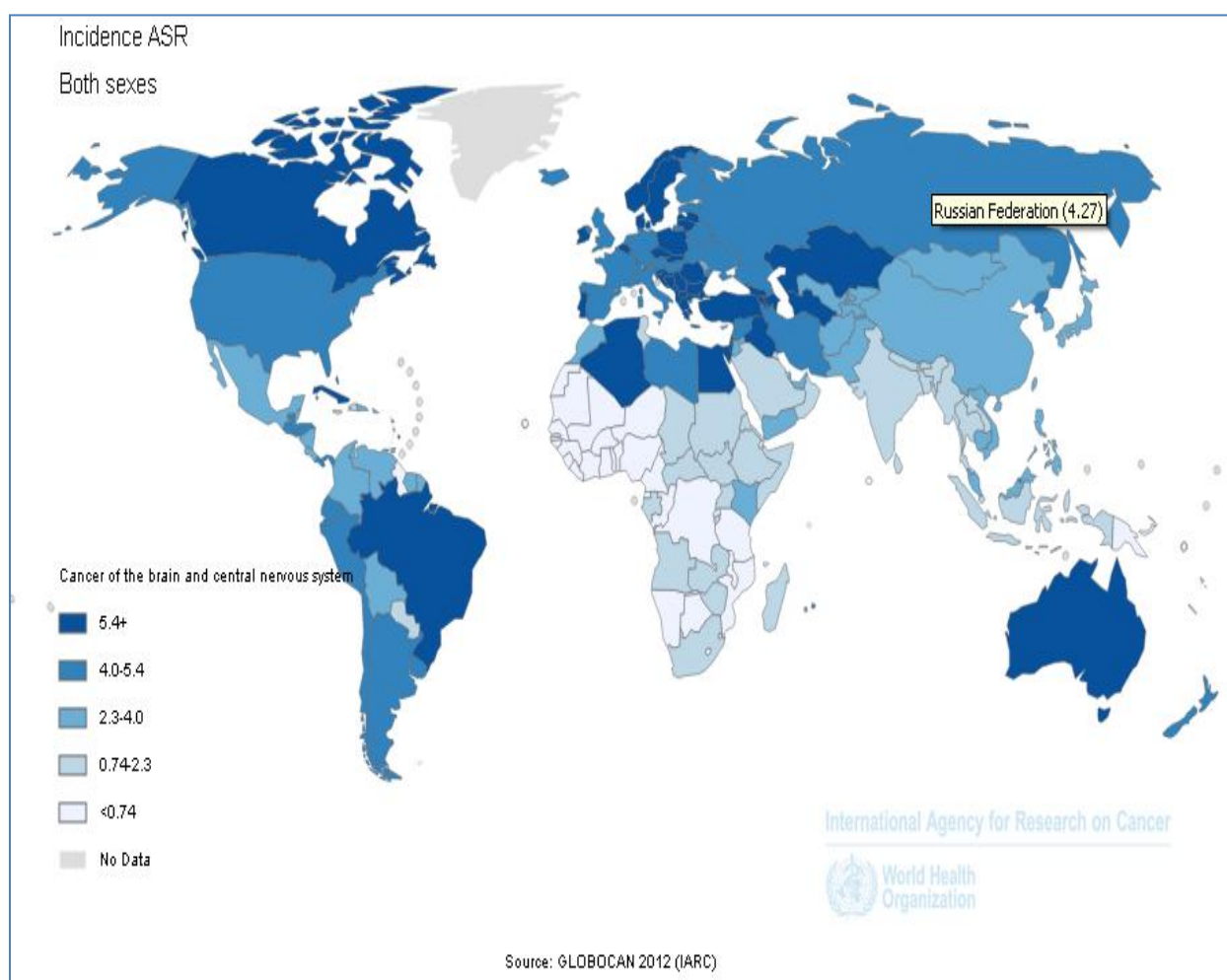
گلیوم های با گرید پایین ۱۵ درصد تمامی تومورهای مغزی در بزرگسالان و ۲۵ درصد آنها را در کودکان تشکیل می دهند.^۱ این تومورها پیک سنی دو فازی دارند که پیک اول در کودکی (۶ تا ۱۲ سالگی) و پیک دوم در بزرگسالی (بین دهه سوم تا پنجم) است. میانه سنی در بزرگسالان ۳۵ سال است.

در متون پزشکی اندیکاسیونی به نفع اینکه شیوع آستروسیتومای با گرید پایین با نژاد یا قومیت خاصی ارتباط وجود داشته باشد ذکر نشده است. هرچند، مطالعات تفاوت های نژادی را برای شیوع بدخیمی های CNS (Central Nervous System) در بین نژاد های مختلف نشان داده اند. شیوع تومورهای CNS در ایالات متحده و شمال اروپا بیشتر و شیوع آن در ژاپن و کشورهای آسیایی کمتر است. این تفاوت ها می تواند به دلیل تفاوت های بیولوژیک و یا تفاوت در تشخیص پاتولوژی و گزارش آن باشد.^۹

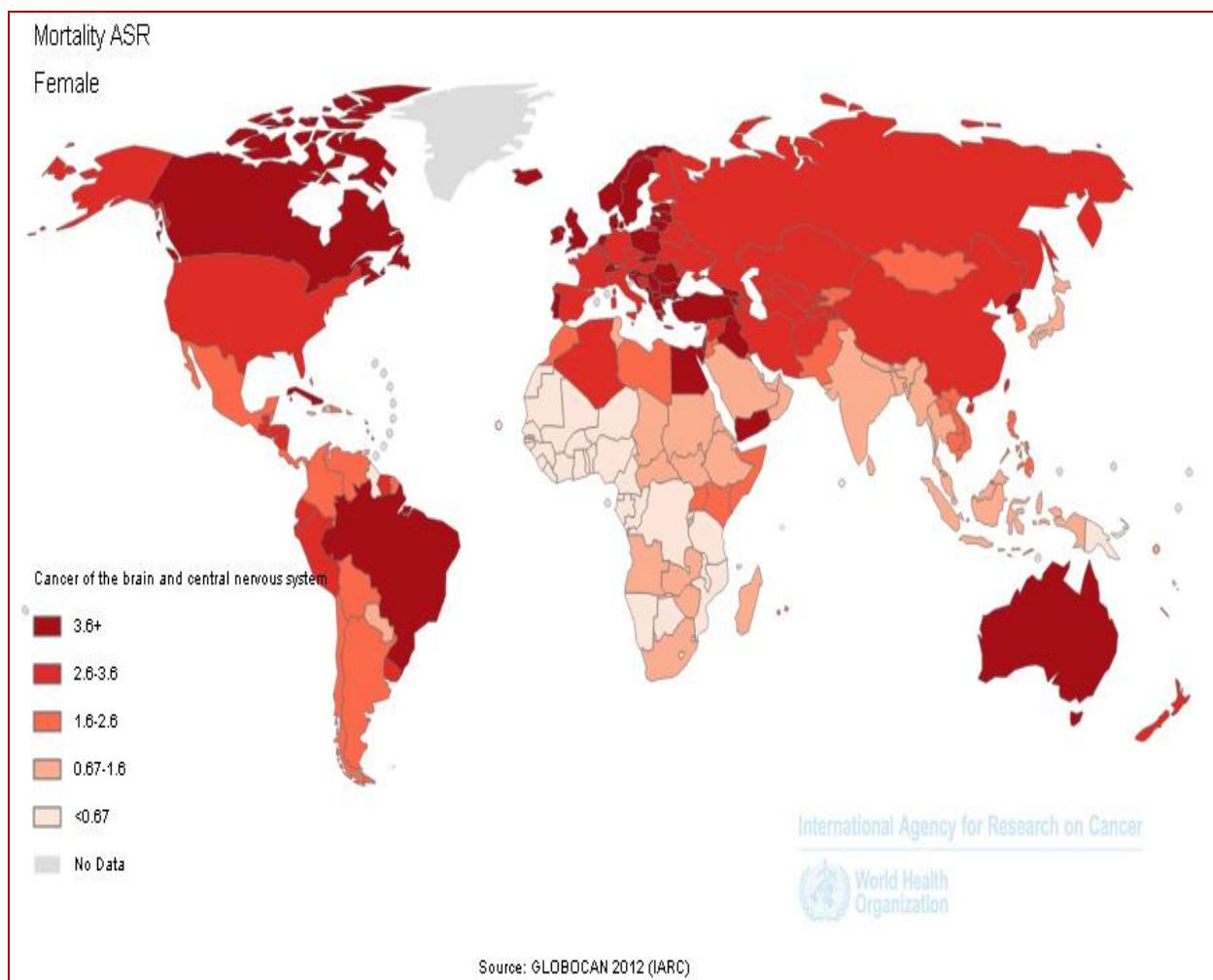
اطلاعات مربوط به شیوع سرطان در نقاط مختلف دنیا در سایت WHO (World Health Organisation) که توسط موسسه IARC (International Agency for Research on Cancer) واقع در فرانسه کنترل می شود، موجود است.^۳

توزیع شیوع سرطان در سراسر دنیا تفاوت بارزی را در میزان شیوع تومورهای بدخیم مغزی بین کشورهای بیشتر توسعه یافته و کمتر توسعه یافته نشان می دهد، به طوری که در کشورهای کمتر توسعه یافته شیوع آن کمتر است. این موضوع می تواند به علت عدم تشخیص در موارد منجر به مرگی که در کشورهای کمتر توسعه یافته رخ می دهد باشد.

در تصاویر زیر، میزان شیوع و مرگ و میر آنرا در سراسر دنیا می بینیم. (شکل ۱-۱ و ۱-۲)



شکل ۱-۱، میزان بروز جهانی تومورهای مغزی



شکل ۱-۲، میزان مرگ و میر جهانی در اثر تومورهای مغزی

طبقه بندی

شایع ترین تومورهای اولیه مغزی شامل گلیومها (۴,۵۰٪)، منژیومها (۸,۲۰٪)، آدنومهای هیپوفیزی (۱۵٪) و تومورهای غلاف عصبی (۸٪) می باشند.^۶

گلیوم ها نوعی از تومورها هستند که در مغز یا نخاع شروع می شوند و از سلول های گلیال به وجود می آیند. شایع ترین محل گلیوم ها در مغز می باشد. گلیوم ها ۳۰٪ تمام تومورهای CNS و ۸۰٪ تمام تومورهای بدخیم مغزی را شامل می شوند.^۱

گلیوم ها را می توان از جهات مختلفی تقسیم بندی کرد.

طبقه بندی WHO برای تومورهای مغزی اولین بار در سال ۱۹۷۹ ارائه شد و سپس در سالهای ۱۹۹۳ و ۲۰۰۰ و ۲۰۰۷ بازنویسی شد. اگر چه طبقه بندی WHO بحث برانگیز و بدون پایه های مولکولی است و کاملاً جامع نیست، اما همچنان مورد استفاده ترین سیستم طبقه بندی برای گلیوم ها می باشند.^۴ با وجود اینکه اخیراً اطلاعات وراثتی نیز به این سیستم افزوده شده است، مورفولوژی همچنان به عنوان استاندارد طلایی طبقه بندی WHO شناخته می شود. این طبقه بندی متشکل از ۴ گرید اصلی است که شامل پلی سیستیک آستروسیتوما که معادل گرید ۱ WHO، آستروسیتومای گرید پایین که معادل گرید ۲ WHO، آناپلاستیک آستروسیتوما (AA) که معادل گرید ۳ WHO و گلیوبلاستوم مولتیفرم (GBM) که معادل گرید ۴ WHO می باشد. تومورهای گرید ۲ هسته های آتپیک، گرید ۳ علاوه بر آن فعالیت میتوزی و گرید ۴ علاوه بر آنها پرولیفراسیون اندوتلیالی یا نکروز را از خود نشان می دهند.

در جدول زیر طبقه بندی تومورهای CNS طبق گرید های WHO به تفسیر آورده شده است. (جدول ۱-۱)^۱

IV	III	II	I	نوع تومور
				تومورهای آستروسیتیک
			×	ساب اپاندیمال جیانت سل آستروسیتوما
			×	پیلومیگزوئید آستروسیتوما
		×		پیلوسیستیک آستروسیتوما
		×		آستروسیتومای منتشر
		×		پلئومورفیک زانتوآستروسیتوما
	×			آناپلاستیک آستروسیتوما
×				گلیوبلاستوما
×				جیانت سل گلیوبلاستوما
×				گلیوسارکوما
				تومورهای الیگودندروگلیال
			×	الیگودندروسیتوما
			×	آناپلاستیک الیگودندروسیتوما
				تومورهای الیگوآستروسیتیک

		×		الیگواسیتروسیتوما
	×			آناپلاستیک الیگواسیتروسیتوما
				تومورهای اپاندیمال
			×	ساب اپاندیموما
			×	میگزوپایلری اپاندیموما
		×		اپاندیموما
	×			آناپلاستیک اپاندیموما
				تومورهای کوروئید پلکسوس
			×	کوروئید پلکسوس پاپیلوما
		×		کوروئید پلکسوس پاپیلوما آتپیک
	×			کوروئید پلکسوس کارسینوما
				سایر تومورهای نورواپیتلیالی
			×	گلیوم آنژیوستریک
		×		گلیوم کوردوئید بطن ۳
				تومورهای نورونی و مختلط نورونی-گلیالی
			×	گانگلیوسیتوما

			×	گانگلیو گلیوما
	×			آناپلاستیک گانگلیوما
			×	دسموپلاستیک آستروسیتوما و گانگلیومای نوزادی
			×	تومور نورو اپیتلیالی دیس امبریوپلاستیک
		×		نوروسیتومای مرکزی
		×		نوروسیتومای خارج عروقی
		×		لیپونوروسیتومای مخچه ای
			×	پاراگانگلیومای نخاع
			×	تومور گلیونورونال پایلری
			×	تومور گلیونورونال روزت-فرم بطن چهارم
				تومورهای پینه آل
			×	پینه اوسیتوما
	×	×		تومور پارانشیم پینه آل با تمایز متوسط
×				پینه اوبلاستوما
	×	×		تومور پایلری ناحیه پینه آل
				تومورهای امبریونال

×				مدولوبلاستوما
×				تومور نورواکتودرمال اولیه CNS
×				تومور آتیپیک تراتوئید/رابدوئید
				تومورهای اعصاب کرانیال و پاراسپاینال
			×	شوانوما
			×	نوروفیبروما
	×	×	×	پری نورینوما
×	×	×		تومور صفحات عصبی محیطی بدخیم (MPNST)
				تومورهای منژیال
			×	منژیوما
		×		منژیومای آتیپیک
	×			منژیومای آناپلاستیک/بدخیم
		×		همانژیو پری-سایتوما
	×			همانژیو پری-سایتومای آناپلاستیک
			×	همانژیوبلاستوما
				تومورهای ناحیه سلا

			×	کرانیوفارنژیوما
			×	تومور سلول های گرانولر نوروهیپوفیز
			×	پیتوی-سایتوما
			×	اسپیندل سل اونکوسیتوما ی آدنوهیپوفیز

جدول ۱-۱، طبقه بندی WHO برای تومور های مغزی

به طور کلی، تومورهای مغزی را از نظر گریدینگ می توان به دو گروه Low-grade و High-grade تقسیم بندی کرد که توسط پاتولوژیست صورت می پذیرد. گروه Low-grade (گرید ۱ و ۲ WHO) شامل سلول های تمایز یافته و تمایلات خوش خیم تر است که البته میزان عود و افزایش گرید آنها بالا است که در گروه بدخیم ها قرار گرفته اند. گروه High-grade (گرید ۳ و ۴ WHO) از سلول های غیر تمایز یافته تشکیل شده اند که تمایلات بدخیمی بالا و پروگنوز بدی دارند.

از نظر محل قرار گیری نیز می توان این تومورها را به ۳ دسته تقسیم کرد که بر اساس تئوریوم است:

۱- سوپراتنتوریال: بالای تئوریوم که شایعترین نوع در بزرگسالان است (۷۰٪)

۲- اینفراتنتوریال: زیر تئوریوم که شایعترین نوع در اطفال است (۷۰٪)

۳- ناحیه پل مغزی: که در پل مغزی قرار دارد و جراحی این تومورها به دلیل مجاورت با مراکز حیاتی

مانند مرکز تنفس بسیار خطرناک است

درمان

درمان شامل ترکیبی از جراحی، رادیو و کموتراپی است. داروهای ضد تشنج برای بیمارانی که تشنج داشته اند و داروهای دگزامتازون و فورزماید برای کاهش تورم اطراف تومور کمک کننده می باشند.^۱ گلیوبلاستوم ها اغلب نتایج خوبی ندارند، در حالی که مننژیومهای اغلب به خوبی کنترل می شوند. به طور میانگین میزان بقای ۵ ساله تومورهای بدخیم مغز در ایالات متحده ۳۳٪ می باشد.^۲

اولین و مناسب ترین اقدامی که در متون پزشکی برای درمان تومورهای مغزی ذکر شده، خارج کردن آن به روش جراحی (رژکسیون) از طریق کرانیوتومی با حداقل تهاجم به بافتهای اطراف است.^۷ هدف اولیه جراحی، خارج کردن هر چه بیشتر سلول های توموری است. در برخی مواقع دسترسی به تومور غیر ممکن است و مانع انجام جراحی می شود.

اکثر مننژیومها به جز مواردی که در قاعده جمجمه هستند را می توان به طور موفق از طریق جراحی خارج کرد. اغلب آدنوم های هیپوفیزی نیز از طریق جراحی قابل برداشتن هستند که معمولاً از طریق روشهای کمتر تهاجمی از طریق حفره بینی و قاعده جمجمه صورت می گیرد. آدنومهای هیپوفیزی فقط در موارد بسیار بزرگ با روش کرانیوتومی برداشته می شوند.

رادیوتراپی و کموتراپی اجزای جدا نشدنی برای درمان استاندارد تومورهای بدخیم هستند. از رادیوتراپی به تنهایی برای درمان گلیومهای گرید پایین که با جراحی میزان قابل توجهی از سلولهای توموری آنها نمی توان کاست نیز استفاده می شود.

درمان تومورهای متاستازی عموماً با رادیوتراپی و کموتراپی به جای جراحی انجام می شود و پروگنوز بسیار ضعیفی دارند.

گلیوم ها به ندرت درمان پذیر هستند. پروگنوز گلیوم های گرید بالا بسیار بد است. میزان بقای گلیوبلاستوم مولتی فرم از همه بدتر و میزان بقای آن حدود ۱۲ ماه می باشد که با درمانهای جدید به ۱۴ ماه افزایش یافته است.^۷

پروگنوز تومورهای Low-grade بهتر است و بیماران دچار این نوع تومور ۱۷ برابر بیشتر از گروه دیگر احتمال مدت زنده ماندن مشابه جمعیت عادی را دارند. (۳۵) میزان بقای ۱۰ ساله مرتبط با سن این بیماران ۴۷٪ دارند.^۸

ویژگی های گلیوم ها

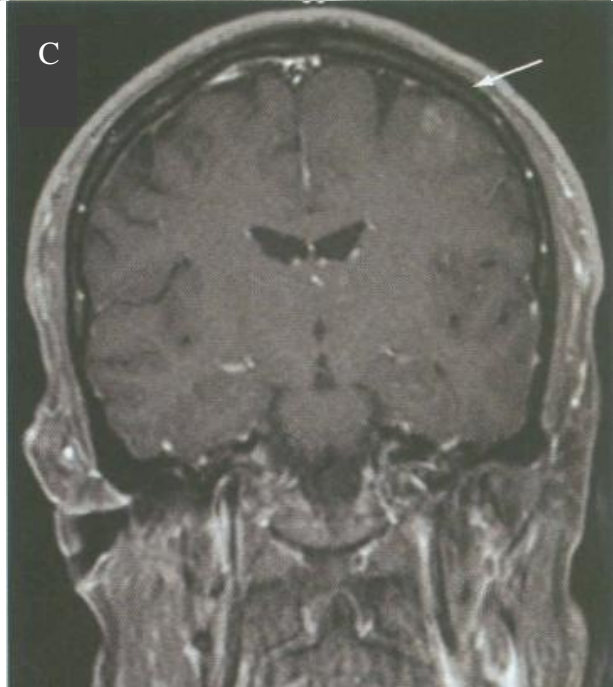
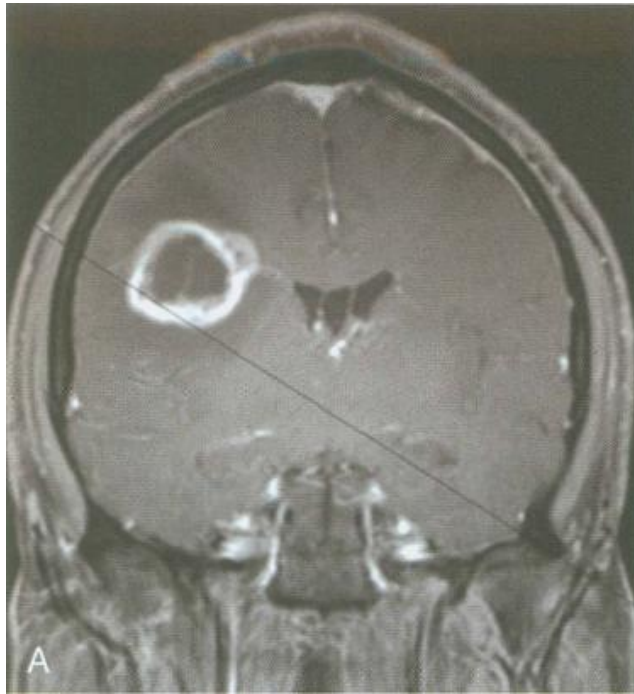
گلیوم ها معمولاً انفیلتراتیو هستند و به درون بافت مغز تهاجم داده اند. طبیعت بسیار تهاجمی این تومورها و همچنین نداشتن سطح جدا کننده واضح بین بافتهای توموری و بافتهای طبیعی، رزکسیون جراحی آنها را با مشکل مواجه کرده است. همچنین در برخی موارد این تومورها به اعضای حیاتی سیستم عصبی مرکزی چسبیده اند که رزکسیون کامل آنها را دشوارتر می کند.^۸

مطالعات انجام شده نشان می دهند در مواردی که تومور پخش نشده و در کانون مشخصی قرار دارد، جراحی درمان انتخابی است.^۹ پس از جراحی از روشهای شیمی درمانی یا رادیوتراپی یا هردو به عنوان روشهای تکمیلی نیز استفاده می شود، هرچند در مواردی که جراحی امکان پذیر نمی باشد، این روشها درمان اصلی می باشند.^{۱۰} رزکسیون هر چه بیشتر بافتهای توموری در هنگام جراحی گلیوم های بدخیم اهمیت بسیاری دارد و در افزایش میزان بقای بیماران، کاهش نیاز به درمانهای کمکی و افزایش تاثیر رادیوتراپی و شیمی درمانی نیز اثر گذار است.^{۹،۱۱،۱۲} در نتیجه تمایز بافت توموری از بافت طبیعی مغز در حین جراحی از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

تعیین محل ضایعه

روش های تصویر برداری اعصاب که در سال های اخیر پیشرفت زیادی داشته اند، برای تعیین محل ضایعه بسیار کمک کننده می باشند. در گذشته گرافی معمولی، آنژیوگرافی و (CT) Computed Tomography روش های معمول تصویر برداری از مغز بوده اند، اما امروزه (MRI) Magnetic Resonance Imaging روش ارجح برای بررسی تومور های مغزی می باشد. در حال حاضر، سی-تی اسکن خط اول بررسی وقایع حاد مغزی مانند خونریزی مغزی است که به خوبی می تواند خونریزی را از ضایعات قدیمی مانند کلسیفیکاسیون تومور تشخیص دهد. اما به محض مشاهده ضایعه مشکوک در مغز، توصیه به انجام MRI می شود. در سی-تی اسکن، ضایعات فضاگیر مغزی معمولاً به صورت مجزا یا منتشر در بافت مغز، با دانسیته مشابه یا کمتر از بافت طبیعی مشاهده می شوند. در ۱۵ تا ۳۰ درصد موارد ماده حاجب را جذب می کند. در برخی موارد، کلسیفیکاسیون نیز ممکن است دیده شود، به خصوص در انواع اولیگودندروگلیوما و اولیگوآستروسیتومای مختلط.^۴

استفاده از گادولینیوم، باعث تشدید سیگنال بافت نرم در MRI می شود و اطلاعات مفیدی نیز درباره سد خونی-مغزی می دهد که برای تشخیص گسترده تومور برای جراح اهمیت ویژه ای دارد. با استفاده از MRI می توان اطلاعات دقیقی از حجم و موقعیت تومور با حساسیت بالایی به دست آورد. همچنین می تواند ادم، خونریزی، نکروز و فشار بالای مغز را نیز نشان دهد. وجود افزایش سیگنال نامنظم حلقه مانند اطراف ضایعه مطرح کننده گلیوبلاستوم است. (شکل ۱-۳ A و B) اما آستروسیتوما یا آناپلاستیک معمولاً افزایش سیگنال بارزی را نشان نمی دهد (شکل ۱-۳ C) این حالت در اوایل سیر گلیوبلاستوم ها نیز دیده می شود.^۴



شکل ۱-۳، در تصویر A و B، کات های کروئال و
 اگزیزال تومور با حلقه هیپرسیگنال اطراف ضایعه دیده
 می شود که بیشتر مطرح کننده گلیوبلاستوم است. در
 تصویر C، ضایعه ایزو سیگنال دیده می شود که بیشتر
 مطرح کننده آستروسیتومای آناپلاستیک است.

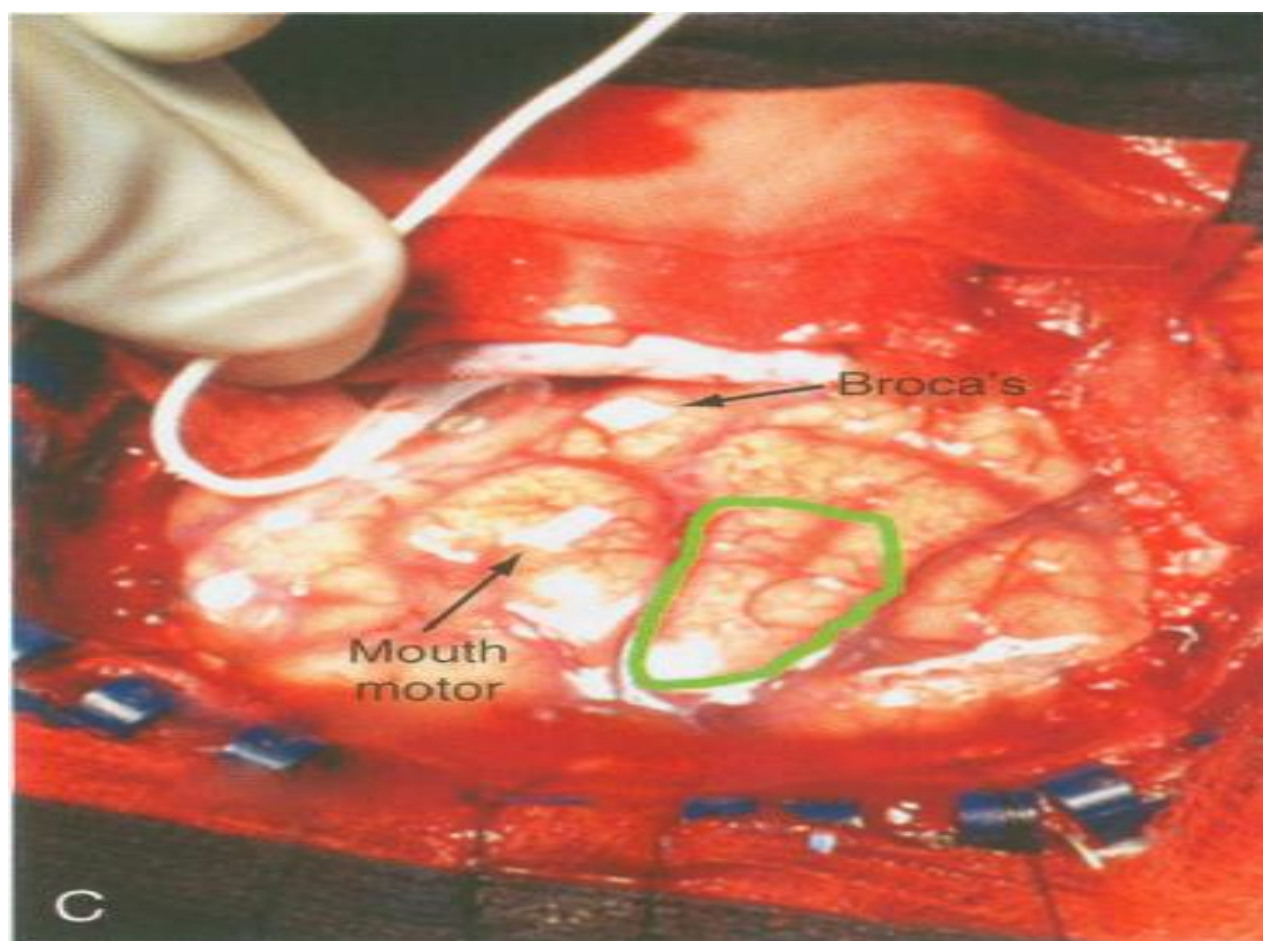
این در حالی است که استفاده از روشهای معمول تصویربرداری برای تعیین دقیق محل ظایعه و تجسم موقعیت فضایی آن برای جراح دشوار است.^{۱۳} روش هایی مانند Single-photon emission computed tomography (SPECT)^{۱۴} و (fMRI) Functional MRI^{۱۵} نیز می توانند به افزایش دقت آن به خصوص از نظر عملکردی کمک کنند و بافت طبیعی مغز که اطراف تومور قرار دارد یا ممکن است تومور به درون آن انتشار داده باشد را نشان دهد که جراح می تواند با توجه به آن تومور را بدون عوارض عصبی خارج کند. با استفاده از fMRI، مناطق غالب مغزی مانند کورتکس حرکتی، نواحی بروکا و ورنیکه و کورتکس بینایی را می توان مشخص و از نظر موقعیت نسبت به تومور بررسی کرد.

روشهای جراحی

در برخورد با تومورهای مغزی، اولین درمان جراحی که مورد استفاده قرار گرفت، روش debulking بود. در این روش جراح بر اساس مشخصات ظاهری تومور مانند رنگ و قوام آن، بافتهای پاتولوژیک را تا جای ممکن تخلیه می کند.^{۱۶} اما از آنجا که تمایز بافت تومور از بافت طبیعی مغز در حین عمل بر اساس معیارهای ماکروسکوپی (رنگ و قوام و غیره) دشوار است،^{۱۷} احتمال باقی ماندن مقداری از سلولهای توموری و یا آسیب به سلولهای عملکردی مغز در اثر برداشتن ضایعه بیش از لبه تومور وجود دارد. از طرف دیگر در برخی موارد تمایز بافت طبیعی از بافت پاتولوژیک ممکن نیست.^{۱۸}

در بررسی متونی که انجام دادیم روشهای مختلفی برای تعیین دقیقتر محل و شکل ضایعه به چشم می خورد. یکی از معروفترین روشهای جراحی تومورهای مغزی، روش تحریک مستقیم قشر مغز و Brain mapping است. این روش برای اولین بار توسط Foerster^{۱۹} در سال ۱۹۳۰ انجام شد و سپس توسط Penfield et al با جزئیات مورد بررسی قرار گرفت.^{۲۰، ۲۱، ۲۲} در این روش ابتدا بیمار را در موقعیتی راحت و پایدار قرار می دهند، سپس با استفاده از داروهای سدا تیو و بی حس کننده های موضعی و بدون بیهوشی عمومی، کرانیوتومی می کنند. در حالی که بیمار بیدار است، با استفاده از کاتتر های مخصوص نواحی مغزی که در لبه حذفاصل تومور و بافت طبیعی مغز وجود دارند را تحریک می کنند و به این روش عملکرد آن نواحی را می سنجند. به این کار Brain mapping گفته می شود. از این روش معمولاً برای تومورهای اطراف نواحی تکلم، قشر حسی و قشر حرکتی استفاده می شود. (شکل ۴-۱) در این هنگام جراح بافتهای عملکردی را نگه داشته و تومور را تخلیه می کند.^{۱۵، ۱۲} بزرگترین مزیت این روش Real-time بودن آن است، اما مشکلاتی دارد. این روش در مواردی قابل

اجراست که تومور نزدیک به نواحی خاصی از مغز قرار گرفته باشد، فرایند بیهوشی بیمار و انجام جراحی به این روش دشوار و زمان بر است.^{۱۵} به هوش بودن بیمار در حین جراحی عوارضی به دنبال دارد که از جمله مهمترین آنها می توان به عوارض تنفسی، ناپایداری همودینامیک (افزایش فشارخون و تعداد ضربان قلب)، تشنج در حین عمل، بروز نواقص عصبی، تورم مغز، خونریزی، سمیت داروهای بی حسی موضعی، تهوع و استفراغ، آسپیراسیون، آمبولی ریوی و مرگ اشاره کرد.^{۲۳}



شکل ۴-۱، نمایی از جراحی به روش Brain mapping که تومور و نواحی بروکا و کورتکس حرکتی زبان را مشخص کرده است.

روش دیگری که امروزه به طور گسترده ای از آن استفاده می شود Neuronavigation است. این روش برای اولین بار توسط Roberts et al در سال ۱۹۸۶ مورد استفاده قرار گرفت.^{۲۴} در این روش، روز قبل از جراحی مارکرهایی را بر روی محل‌های خاصی از پوست سر بیمار قرار داده و تصویر برداری با MRI یا CT یا هر دو را انجام می دهند. تصاویر تهیه شده را به کامپیوتر انتقال می دهند. در اتاق عمل دوربینی قرار دارد که مارکرها را شناسایی می کند و به کامپیوتر انتقال می دهد. کامپیوتر اطلاعات مرتبط با موقعیت کنونی سر بیمار را با تصاویر روز قبل تطبیق داده و موقعیت پروب خاصی که در دست جراح است را بر روی MRI و CT بیمار تعیین می کند. در نتیجه جراح می تواند موقعیت دقیق تومور را پیدا کند.^{۲۵، ۲۶} از محدودیت های این روش می توان به Real-time نبودن آن اشاره کرد که به عنوان مثال دفرماسیونهای ایجاد شده در اثر جراحی و شیفیت مغز در حین عمل به خصوص پس از کرانیوتومی باعث تغییر موقعیت بافت هدف نسبت به تصویر تهیه شده قبل از عمل می شود که جراحی را با مشکل روبرو می سازد.^{۲۵} این روش برای تومورهای کوچک و عمقی که کورتکس نرمال است مناسب می باشد.^{۱۵}

استفاده از سونوگرافی در حین عمل نیز برای اولین در سال ۱۹۸۶ توسط Koivukangas و Kelly گزارش شد.^{۲۷} در این روش تعیین موقعیت تومورها براساس سونوگرافی با پروب مخصوص در حین عمل انجام می شود. این روش به ویژه در جراحی گلیومهای ساب کورتیکال کیستیک بسیار کمک کننده می باشد.^{۲۸} از مزایای این روش می توان به Real-time بودن آن اشاره کرد. اما مهمترین نقص این روش، عدم کارایی یا کارایی پایین برای تومورهای با ماهیت غیر کیستیک است.^{۲۸، ۲۹} ترکیب این روش با Neuronavigation می تواند دقت جراحی گلیومها را بالا ببرد.^{۲۹}

روش دیگری که از آن برای کمک به پیدا کردن بافت های توموری استفاده می شود، استفاده از مواد فلورسانس است. در چند مطالعه به کار گیری این مواد به منظور رزکسیون هر چه بیشتر گلیومها گزارش شدند.^{۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳}

Stummer et al در مطالعات خود ابتدا نشان دادند که 5-aminolevulinic acid (ALA) توسط گلیومها جذب شده و درون آن به ماده فلورسانس قوی به نام protoporphyrin IX تبدیل می شود.^{۳۴} آنها در مطالعات بعدی خود از میکروسکوپ مخصوص که توانایی تشخیص مواد فلورسانس را داشت، به منظور پیدا کردن باقی مانده بافتهای توموری و تخلیه آنها استفاده کردند.^{۳۵، ۳۶} سپس در یک کارآزمایی بالینی میزان باقی مانده تومور به این روش را با روش معمول مقایسه کردند که نشان می دهد میزان رزکسیون کامل با استفاده از این روش به طور معنی داری بالاتر است (۶۵٪ در مقابل ۳۶٪).^{۳۷} این روش به وضوح در میزان رزکسیون بیشتر تومور نقش دارد، Real-time است و عوارض بسیار کمی از آن گزارش شده است (شامل حساسیت به نور در پوست بیمارانی که از طریق خوراکی این ماده را دریافت کرده اند)^{۳۸} اما میکروسکوپ آن در دسترس نیست و هزینه آن نیز بالاست.

در حدود سال ۱۹۹۰ برای اولین بار پزشکان و دانشمندان بیمارستان Brigham and Women's در بوستون با کمک مهندسان General Electric Medical Systems توانستند دستگاهی را طراحی کنند که با کمک آن بتوان در حین عمل از بیمار MRI گرفت.^{۳۹} Sutherland et al برای اولین بار استفاده از این وسیله در رزکسیون هرچه بیشتر تومورهای مغزی از جمله گلیومها را گزارش کردند.^{۴۰} از مزایای این روش می توان به تقریباً Real-time بودن آن و کم عارضه بودن آن اشاره کرد.^{۴۱} اما این روش نیاز به دستگاه مخصوص و اتاق عمل مخصوص بدون ابزارهای دارای خاصیت مغناطیسی دارد که هم اکنون تنها حدود ۱۰۰ مرکز در دنیا به آن مجهز می باشند^{۴۲} که در ایران وجود ندارد. به غیر از دسترسی کم، این روش بسیار پر هزینه و زمان بر است.^{۴۲}

روشی که در این مطالعه می خواهیم اثر بخشی آنرا ارزیابی کنیم استفاده از ماده رادیوایزوتوپ در رزکسیون گلیوم های مغزی است.

تاریخچه جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید

مفهوم اولیه جراحی به کمک مواد رادیوایزوتوپ حدوداً ۶۰ سال قبل شکل گرفت. جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید برای اولین بار با سیستم تشخیص رادیوایزوتوپ توسط گاما پروب نبود و به جای آن از تشخیص دهنده گاز یونیزه به نام لوله Geiger-Müller استفاده شده بود که حساسیت بالایی در تشخیص امواج بتا که توسط رادیونوکلئیدها متساع می شوند داشت، ولی حساسیت آن نسبت به پرتوهای گاما بسیار کم بود.^{۴۳} در سال ۱۹۴۹، Selverstone و همکارانش، به ۳۳ بیمار دچار تومور مغزی phosphorus-32 که از خود امواج بتا متساع می کند تزریق کردند. حین عمل، با استفاده از لوله Geiger-Müller، میزان تشعشع را در نواحی مشکوک به تومور و بافت طبیعی در بازه های زمانی مختلف و همچنین در عمق های مختلف قشر مغز اندازه گرفتند.^{۴۴} در صورت تعیین موفقیت آمیز موقعیت تومور با این روش، تلاش برای تعیین مرز تومور با بافت طبیعی توسط لوله Geiger-Müller نیز صورت گرفت. از ۳۳ بیماری که ارزیابی شدند، ۲۳ تومور (۸۸٪) با استفاده از لوله Geiger-Müller تعیین موقعیت شدند، در ۱۲ بیمار از لوله Geiger-Müller برای خارج کردن کامل تومور استفاده شد. در ۴ بیمار لوله Geiger-Müller نتوانست موقعیت تومور را پیدا کند که دو مورد از آنها منفی کاذب به دنبال عدم توانایی در قرار دادن لوله Geiger-Müller در نزدیکی محل تومور بود، یک بیمار دچار انفیلتراسیون منتشر تومور در سراسر یک نیم کره از مغزش شده بود که افتراق آنرا از بافت طبیعی غیر ممکن می کرد و بیمار دیگری که اصلاً توموری در مغزش تشخیص داده نشد.^{۴۵}

در سال ۱۹۵۶، Harris و همکارانش برای اولین بار جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید با استفاده از امواج گاما را معرفی کردند. در گزارش منتشر شده توسط آنها، به بیماری که با سابقه توتال تیروئیدکتومی ۳ سال قبل به دنبال سرطان تیروئید، همچنان جذب ید در نواحی گردن داشت، ید ۱۳۱ که از خود اشعه گاما متساع می کند تزریق شد. در هنگام جراحی با استفاده از گاما پروب دستی، موقعیت ناحیه ای که همچنان جذب ید داشت تشخیص داده شد و با موفقیت تخلیه شد.^{۴۵}

از زمانی که Selverstone و همکارانش^{۴۴} و همچنین Harris و همکارانش^{۴۵} مفاهیم اولیه جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید را پایه گذاری کردند، تاکنون تکنولوژی پیشرفت های عمده ای داشته و تغییرات بسیار زیادی در جراحی به این روش داشته که جراحی بسیاری از بدخیمی ها را متحول ساخته است. در این راه، گزارشات متعددی از پیشرفتهای صورت گرفته در این روش جراحی صورت گرفته که در جدول ۲-۱ به طور خلاصه آمده است.

سال	نویسنده	توضیحات
۱۹۴۹	سیلوراستون	اولین گروهی که مفهوم جراحی هدایت شده با رادیونوکلئید را با استفاده از لوله های Geiger-Müller و P_{32} برای تومورهای مغزی ارائه کرد.
۱۹۵۶	هریس	برای اولین بار استفاده از گاما پروب را در جراحی باقی مانده تومور تیروئید با استفاده از I_{131} گزارش کرد.
۱۹۸۱	هاروی	برای اولین بار استفاده از گاما پروب را در بیوپسی به کمک رادیونوکلئید از ضایعه متاستاتیک خوش خیم به استخوان با تزریق تکنیسیوم-۹۹ گزارش کرد.

۱۹۸۱	قلمان	برای اولین بار استفاده از گاما پروب پس از تزریق تکنیسیوم-۹۹ را در رزکسیون ضایع خوش خیم استخوان گزارش کرد.
۱۹۸۴	آیتکن	اولین مورد استفاده از رادیوایمونونوکلئید را با آنتی-CEA نشان گذاری شده را با تالیوم-۲۰۱ کلراید برای تشخیص سرطان کولورکتال گزارش کرد.
۱۹۸۴	اوبهی	استفاده از تالیوم-۲۰۱ کلراید را برای تشخیص آدنوم پاراتیروئید در جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید گزارش کرد.
۱۹۸۷	سانتانلو	برای اولین بار استفاده از جراحی با هدایت رادیوایمونونوکلئید را با آنتی بادی مونودونال آنتی-TAG-۷۲ نشان گذاری شده با I ₁₂₅ در تشخیص سرطان کولورکتال گزارش کرد.
۱۹۹۳	کراگ	استفاده از تکنیسیوم-۹۹ را برای بیوپسی از گره لنفاوی در سرطان پستان برای اولین بار گزارش کرد.
۱۹۹۳	الکس	برای اولین بار استفاده از تکنیسیوم-۹۹ را برای بیوپسی از گره لنفاوی در ملانوم بدخیم گزارش کرد
۱۹۹۵	مارتینز	برای اولین بار استفاده از Tc-MIBI 99m را برای تشخیص پاتولوژی غده پاراتیروئید گزارش کرد.
۱۹۹۷	نورمن و جدا	تکنیک جراحی با هدایت رادیونوکلئید با استفاده از Tc-MIBI 99m را برای هیپرپاراتیوئیدی اولیه به طور گسترده مورد استفاده قرار دادند
۱۹۹۹	دسای	برای اولین بار استفاده از F18-FDG را در درمان سرطان کولورکتال گزارش

کرد.

۲۰۰۸ استرانگ استفاده از رادیوایمپونونوکلئید آنتی بادی مونوکلونال اختصاصی سرطان سلول

های کلیوی نشان گذاری شده با I_{124} را برای اولین بار گزارش کرد.

جدول ۱-۲، تاریخچه جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید

جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید

اثر جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید بر درمان جراحی بدخیمی ها شامل اطلاعات حیاتی و Real-time است که با توجه به آن جراح موقعیت دقیق و گستردگی تومور و همچنین لبه های قابل جراحی آنرا به دست می آورد. علاوه بر آن به جراح این امکان را می دهد که با حداقل تهاجم به بافت اطراف، اقدامات تشخیصی و درمانی لازم را برای بیماران دچار سرطان انجام دهد. با توجه به جذب بالای سلولهای توموری، در صورت تزریق تکنسیم-۹۹ سلولهای توموری بیشترین جذب را خواهند داشت. بنابراین هنگام جراحی، با استفاده از گاما پروب می توان مکان دقیق تومور را تعیین کرده و بافت تومور را از بافتهای طبیعی افتراق و تحت رزکسیون قرار داد. از مزایای این روش می توان به Real-time بودن، دردسترس بودن و هزینه پایین آن اشاره کرد.

همچنین ایمنی این روش در مطالعات نشان داده شده است. میزان مواجهه با تشعشعات در این روش، با توجه به استفاده از تکنیسیم-۹۹، به پرسنل اتاق عمل قبلاً محاسبه شده است. این میزان در مورد جراحی های مغزی با میانگین مدت جراحی ۶/۱ ساعت، بر تمامی بدن پرسنل اتاق عمل در هر جراحی به شرح زیر است:

- جراح، $27/9 \mu Sv$
- پرستاران، $25/8 \mu Sv$
- پرسنل بیهوشی، $14/9 \mu Sv$

این در حالی است که میزان حد ایمنی در معرض تشعشعات رادیونوکلئید قرار گرفتن که توسط کمیسیون بین المللی محافظت رادیولوژی (ICRP) تنظیم شده است، دوز معادل $100000 \mu Sv$ در ۵ سال برای هر فرد است که به طور میانگین سالیانه $20000 \mu Sv$ می شود و این میزان در سال نباید از $50000 \mu Sv$ بیشتر شود.^{۴۶، ۴۷}

این محاسبات نشان می دهد که برای گذشتن از میانگین سالیانه حد ایمن، یک جراح باید در یک سال

بیش از ۷۰۰ جراحی به روش هدایت شده توسط رادیونوکلئید انجام دهد که به این حد برسد و این تعداد

جراحی گلیوم برای پرسنل یک اتاق عمل در سال کمی نامحتمل به نظر می رسد.

تکنیسیم-۹۹، رادیونوکلئیدی با نیمه عمر ۶ ساعت و میزان تشعشع گامای اولیه $140 keV$ و بدون تشعشعات

بتا است. این ماده به دلایل متعددی رایجترین رادیونوکلئید مورد استفاده در تشخیص پزشکی هسته ای

است.^{۴۸، ۴۹} برتری های این ماده نسبت به سایر رادیونوکلئید ها شامل این موارد است:

۱. میزان تشعشع گامای اولیه $140 keV$ برای تشخیص تومور ها توسط هم دوربین گاما و هم گاما پروب

ایده آل است.

۲. میزان تشعشع جذب شده توسط بیمار کم است

۳. هزینه آن برای هر بیمار پایین است

۴. در سراسر جهان در دسترس می باشد

همچنین، گاما پروب وسیله ای مقاوم، قابل حمل و نسبتاً ارزان است که استفاده از آن دشوار نیست. همچنین

به نظر می رسد که این وسیله حساسیت و اختصاصیت بیشتری نسبت به MRI و CT در تشخیص تومورها

دارد.^{۵۰} استفاده از این روش در دنیا شایع نیست و در ایران نیز انجام نمی شود. در نتیجه با بهره گیری از این

روش ممکن است بتوان به رزکسیون وسیعتر و دقیقتر گلیوم ها کمک کرد. در این مطالعه می خواهیم به بررسی اثر جراحی هدایت شده در میزان رزکسیون گلیوم های مغزی بپردازیم.

اهداف و فرضیات (OBJECTIVE & HYPOTHESIS):

الف-هدف اصلی (General Objective):

تعیین تاثیر جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید در میزان رزکسیون گلیوم های مغزی

ب-اهداف فرعی (Specific Objectives):

- تعیین میزان باقی مانده تومور در روش جراحی معمول با استفاده از neuroimaging
- تعیین میزان باقی مانده تومور در روش جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید
- مقایسه میزان باقی مانده تومور در دو روش فوق
- تعیین میزان باقی مانده تومور در این روش با توجه به grading تومور
- مقایسه میانگین مدت زمان جراحی در دو روش فوق
- مقایسه میانگین زمان پیدا کردن نسج پاتولوژیک در روش جراحی فوق

ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives):

بر اساس این مطالعه، اگر روش radio guided surgery در کاهش میزان باقی مانده تومور به طور معنی داری تاثیر داشته است می توان از آن به عنوان روش مناسبتری در رزکسیون گلیومهای مغزی استفاده کرد.

د-فرضیه ها (Hypothesis):

radio guided surgery در افزایش وسعت رزکسیون گلیوم مغزی، کاهش مدت زمان جراحی و سریعتر پیدا کردن نسج پاتولوژیک موثر است.

۲



بررسی ممتون

استفاده از گاما پروب در رزکسیون تومور های مغزی برای اولین بار توسط Carneiro Filho و Vilela Filho [۳۶] در سال ۲۰۰۲ گزارش شد. در این مطالعه که به صورت گزارش موردی و معرفی تکنیک جدیدی برای جراحی تومور های مغزی نگاشته شده بود، آنها پس از تزریق تکنسیوم-۹۹ با دوز ۳۰ mci توانستند متاستاز رنال سل کارسینوما به لوب پرییتال راست مغز بیماری را با کمک گاما پروب جراحی کنند. در سی تی اسکن پس از جراحی، رزکسیون کامل تومور گزارش شد. عوارض جانبی پس جراحی نداشته اند. نتیجه گیری آنها در این مطالعه به این صورت بوده است که جراحی با کمک گاما پروب در این مورد خاص، ایمن و قابل اعتماد است و تشخیص تومور را بهبود بخشیده و در تعیین وجود یا عدم وجود باقی مانده تومور کمک کننده است.

در سال ۲۰۰۴ Kojima et al [۱۰] نیز پس از تزریق تکنسیوم-۹۹ با دوز نامشخص به ۱۳ بیمار دچار آستروسیتوما ی اولیه، عود آن و ضایعات متاستاتیک مغزی اقدام به رزکسیون ضایعه کردند. در این ۱۳ بیمار، ابتدا با استفاده از SPECT میزان تجمع تکنسیوم-۹۹ در تومور اندازه گیری شد و در روز جراحی با استفاده از گاما پروب اقدام به یافتن ضایعه کردند. قبل و بعد از عمل با استفاده از تصاویر سیتوگرافی، میزان تکنسیوم در بافت هدف اندازه گیری شد. در تصاویر سیتوگرافی پس از جراحی ۹ بیمار از ۱۳ بیمار مورد مطالعه، تجمع تکنسیوم-۹۹ از بین رفته بود و در ۴ مورد همچنان بافت توموری باقی مانده بود. آنها با توجه به این مطالعه به این نتیجه رسیدند که استفاده از گاما پروب می تواند در یافتن تومور در جراحی و یافتن باقی مانده آن پس از جراحی کمک کننده باشد.

در سال ۲۰۰۶ Serrano et al [۳۷] استفاده از تالیوم-۲۰۱ (Thalium-201) به عنوان ماده رادیونوکلئید و

رزکسیون آستروسیتومای بدخیم در ۶ بیمار را با کمک گاما پروب گزارش کردند. با توجه به این که

آستروسیتومای بدخیم جذب بالای تالیوم-۲۰۱ را از خود نشان داده است، آنها قبل از جراحی به بیمار ۱ mCi

تالیوم-۲۰۱ تزریق و در همان زمان اقدام به کرانیوتومی کردند. سپس با استفاده از گاما پروب، موقعیت آنرا

تایید کرده و اقدام به رزکسیون به روش سنتی نمودند. پس از رزکسیون با استفاده از گاما پروب بستر محل

ضایعه اسکن و نواحی با جذب غیر طبیعی مجدداً توسط جراح بررسی شد و در صورت امکان، آن مناطق را

نیز تحت رزکسیون قرار دادند. نتایج پاتولوژی هر ۶ بیمار این مطالعه آستروسیتومای بدخیم را تایید کردند. در

هر ۶ بیمار، در بستر محل رزکسیون، باقی مانده تومور توسط گاما پروب نشان داده شد که در ۳ بیمار قادر به

خارج کردن آن بودند و تحت رزکسیون مجدد قرار گرفتند، اما در ۳ بیمار دیگر به دلیل درگیری محل های

حساس مغزی، قادر به رزکسیون بیشتر نبودند. در همه موارد، باقی مانده تومور که در بستر محل رزکسون

توسط گاما پروب نشان داده شده بود، توسط پاتولوژی ارزیابی شد که نشان داد تمام موارد بافت ماهیت

توموری داشته است. بدین ترتیب، آنها به این نتیجه رسیدند که جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید روشی

امید بخش است که می تواند در کنار تصویر برداری های عصبی برای جراحی تومور های مغزی کمک کننده

باشد.

نهایتاً در مطالعه Bhanot et al [۳۸] که در سال ۲۰۰۷ به صورت آینده نگر، غیر تضادفی و غیر دوسوکور

طراحی شده بود، با استفاده از گاما پروب پس از تزریق تکنسیوم-۹۹، اقدام به جراحی ۱۹ بیمار کردند. در این

مطالعه قبل از انجام جراحی با استفاده از ترکیب SPECT و سی تی اسکن (SPECT-CT) تومور با جذب

بالای رادیونوکلئید نشان داده شد. در حین جراحی با استفاده از گاما پروب یورو ۴ (Euro medical paris instruments) تومور از بافت طبیعی مغز افتراق داده می شد و تا جایی که فعالیت باقی مانده مشخصی توسط گاما پروب تشخیص داده نمی شد، اقدام به رزکسیون تومور می کردند. در این مطالعه، آنها به این نتیجه رسیدند که با استفاده از جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید که روشی ارزان است و به راحتی قابل حمل می باشد، می توانند حین عمل به صورت Real-time محل ضایعه را بررسی و رزکسیون کامل تومور را ارزیابی کنند. همچنین، این روش در تعیین موقعیت کرایوتومی، تمایز سلولهای طبیعی از سلولهای توموری (به خصوص هنگامی که از نظر ظاهری تفاوتی ندارند) و میزان باقی مانده تومور به خصوص در نزدیکی نواحی حساس مغزی بسیار موثر است.

۳



مواد و روش ها

نوع مطالعه

کارآزمایی بالینی تصادفی شده تک مرکزی آینده نگر

جمعیت مورد مطالعه

کلیه مراجعین به درمانگاه نورولوژی در قزوین، که پس از معاینه و انجام MRI از سر برای آنها تشخیص گلیوم مغزی گذاشته می شد به عنوان جامعه مورد مطالعه انتخاب گردید و براساس معیارهای ورود به مطالعه

معیارهای ورود به مطالعه:

۱- سن بین ۱۸ تا ۶۰ سال

۲- بیمارانی که بر اساس تصویربرداری های عصبی کاندید عمل جراحی بودند

۳- بیمارانی که طبق نظر جراح، کاندید عمل جراحی بوده و رزکسیون کامل تومور برای آنها امکان پذیر بوده

است (این تومورها شامل مواردی است که درگیری لوبار دارند و از مناطق غالب مغزی فاصله دارند)

۴- بیمارانی که رضایت نامه کتبی را امضا کرده بودند

برای بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، روند تحقیق و روش جراحی به طور کامل توضیح داده

شد و در صورتی که بیمار رضایت به ورود به تحقیق را داشت، از او رضایت نامه کتبی گرفته شد. سپس

بیمارانی که معیارهای خروج از مطالعه را داشتند از مطالعه حذف شدند.

معیارهای خروج از مطالعه:

۱- درگیری مناطق غالب مغزی (eloquent) مانند مناطق تکلم، موتور کورتکس و دیانسفال

۲- درگیری بافت‌های عمقی مغز

۳- درگیری بسیار وسیع و منتشر

۴- خانم باردار

۵- خانم شیرده

حجم نمونه

حجم نمونه به دلیل بروز کم گلیوم‌های مغزی قابل جراحی، به روش سرشماری محاسبه شد که کلیه بیماران دارای معیارهای ورود که معیارهای خروج از مطالعه را نداشتند وارد مطالعه شدند.

مکان انجام مطالعه

بیمارستان آموزشی درمانی شهدای تجریش تهران

زمان انجام مطالعه

ابتدای دی ماه ۱۳۹۱ تا پایان اسفند ماه ۱۳۹۲

روش اجرای طرح

پروتکل مطالعه

در نهایت ۲۲ بیمار وارد این مطالعه شدند که به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به منظور تصادفی سازی انتخاب گروهها، از روش کارتهای رنگی استفاده شد. کارتهای رنگی که با دو رنگ متفاوت تهیه شده و درون کیسه ای ریخته شده بود، توسط خود بیمار کارتی برداشته می شد که تعیین کننده گروهی بود که آن بیمار در آن قرار می گرفت.

بدین ترتیب، بیماران گروه اول جهت تعیین میزان تکنسیوم مورد نیاز (با توجه به مشخصات تومور در MRI) به درمانگاه طب هسته ای واقع در بیمارستان شهدای تجریش تهران ارجاع داده شدند. روز قبل از عمل ماده رادیوایزوتوپ به بیمار تزریق می شد. بدین منظور ابتدا بیمار در اتاقی آکوستیک، به صورت سوپاین روی تخت قرار می گرفت. پس از آن گوش و چشم بیمار به منظور جلوگیری از افزایش خونرسانی به آنها پوشانده می شد. همچنین تورنیکه ای روی سر، درست زیر گوش بسته می شد که جریان خون جمجمه و پوست سر را کاهش داد. سپس $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ۳۰ mCi به صورت وریدی تزریق می شد. فردای آن روز بیمار در همان بیمارستان تحت عمل جراحی قرار می گرفت. در این گروه از بیماران، بافتهای توموری در حین جراحی با استفاده از گاما پروب مشخص شده و تا جای ممکن تخلیه می شد. باقی ماندن یا نماندن تومور نیز براساس اینکه آیا پس از حداکثر رزکسیون تومور توسط جراح بازهم سیگنالی از محل عمل دریافت می شد یا نه تعیین شد.

گروه دوم نیز به بیمارستان شهدای تجریش ارجاع داده می شدند تا با استفاده از روش معمول جراحی و با استفاده از موقعیت تومور در MRI قبل از عمل و رنگ و قوام آن از دید جراح، تا حد امکان بافت‌های توموری را توسط همان جراح تخلیه کنند.

جراحی گلیوم ها نیز مانند دیگر جراحی های مغز شامل برنامه ریزی های پیش از عمل، پروسه جراحی و مراقبت های پس از عمل می باشد. ابتدا با یافته های تصویربرداری موقعیت تومور را به دقت تعیین کرده و اپروچ جراحی را براساس آن تعیین می کنند. ابتدا پوست ناحیه مورد نظر را انسیزیون داده تا مقدار کافی از سطح استخوان مشخص شود. سپس بر اساس اندازه و موقعیت ضایعه کرائیوتومی انجام می شود. سپس دورا را باز می کنند و با توجه به آناتومی محل ضایعه شروع به رزکسیون می کنند. هدف از رزکسیون در گلیوم ها تخلیه هرچه بیشتر تومور با حداقل آسیب به سلولهای عملکردی مغز به منظور حداقل شدن موربیدیتی و مورتالیتی می باشد. میزان رزکسیون بر اساس ترکیبی از مشخصات تومور در یافته های تصویربرداری انجام شده قبل از عمل و تفاوت رنگ و قوام بافت توموری با بافت طبیعی از دید جراح در اتاق عمل تعیین می شود. پس از حداکثر میزان رزکسیون ممکن، محل جراحی را هموستاز کرده و سپس پک می کنند، ۵-۱۰ دقیقه صبر کرده سپس پک را برداشته و با محلول فیریولوژیک شستشو داده تا از عدم خونریزی مطمئن شوند. اگر هرگونه خونریزی مشاهده شود، روند بالا را تکرار می کنند. بعد از اطمینان از عدم وجود خونریزی، دورا را سوچور زده و محل انسیزیون را می بندند.

در گروه اول، موقعیت تومور و باقی ماندن یا باقی نماندن سلولهای توموری در هنگام رزکسیون با استفاده از

گاما پروب تعیین می شد. (شکل ۳-۱ و ۳-۲)

در هر دو گروه، در حین عمل مدت زمان پیدا کردن نسج پاتولوژیک و همچنین مدت زمان کل جراحی ثبت شد. پس از عمل از بیمار MRI و SPECT گرفته و میزان باقی مانده تومور نیز طبق این دو روش تعیین شد.

سرانجام میزان باقی مانده تومور بر اساس گاما پروب، با میزان باقی مانده تومور در MRI و SPECT انجام شده پس از عمل مقایسه گردید. همچنین مدت زمان جراحی و سرعت پیدا کردن نسج پاتولوژیک در این دو روش نیز مقایسه شد.



شکل ۱-۳، گاما پروب مورد استفاده در جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید در بیمارستان شهدای تجریش

اهداف مطالعه

هدف اصلی این مطالعه، تعیین تاثیر جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید در میزان رزکسیون گلیوم های مغزی بوده است.

اهداف فرعی که در این مطالعه به دنبال آنها نیز بودیم، شامل تعیین میزان باقی مانده تومور در روش جراحی معمول با استفاده از تصویر برداری های عصبی، تعیین میزان باقی مانده تومور در روش جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید، مقایسه میزان باقی مانده تومور در دو روش فوق، مقایسه میانگین مدت زمان جراحی در دو روش فوق و مقایسه میانگین زمان پیدا کردن نسج پاتولوژیک در روش جراحی فوق بوده است.

روش تجزیه و تحلیل داده ها

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-19 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای خلاصه کردن داده ها از شاخص های توصیفی، شامل فراوانی، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای مقایسه وجود ارتباط بین متغیر های کمی از آزمون تی-استیودنت و بین متغیرهای کیفی از آزمون مربع کای استفاده شد. مقدار معنی داری آماری P کمتر از ۰/۰۵، ارزشمند در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

تمامی نمونه های مورد مطالعه در جریان کامل پروسه ای که ممکن بود برای آنها انجام شود قرار گرفتند و از تمامی آنها رضایت نامه اخلاقی جهت انجام پروسه بالینی اخذ شد. محرمانه بودن اطلاعات بیماران در تمامی مراحل انجام مطالعه رعایت گردید. مفاد بیانیه هلسینکی در مورد این مطالعه به دقت اجرا شد. همچنین تعهد گردید که خسارات احتمالی ناشی از مطالعه برای بیماران به طور کامل جبران شود. لازم به ذکر است که بی خطر بودن این روش جراحی در کارآزمایی های مختلف و متاآنالیزها مورد آزمایش قرار گرفته است.

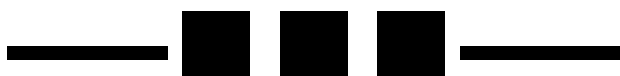
مشکلات و محدودیت ها

از آنجا که جراحی گلیومهای مغزی حساس می باشد، گرفتن رضایت از بیماران دشوار بود. از طرف دیگر با توجه به محدودیت زمانی و هزینه های بالای موجود در این طرح، امکان انجام مطالعه بر روی تعداد کثیری از بیماران وجود نداشت. همچنین بهتر بود که تاثیر این روش جراحی بر میزان بقای بیماران در مقایسه با روش معمول نیز به طور بلند مدت پیگیری می شد که با توجه به محدودیت زمانی امکان آن نبود.

جدول متغیرها

مقیاس	تعریف علمی	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	عنوان متغیر
		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
سال	بر اساس سن فرد در هنگام مراجعه				×		×	سن
زن/مرد	بر اساس اظهار فرد		×				×	جنسیت
	بر اساس درگیری لوبهای مغزی		×				×	محل تومور
سانتیمتر مکعب	حاصل ضرب طول در عرض در ارتفاع				×		×	حجم تومور
دقیقه	از زمان انسیزون پوستی تا بستن پوست				×	×		مدت زمان جراحی
ساعت	مدت زمان حدفصل باز کردن دورا تا شروع به تخلیه تومور				×	×		مدت زمان پیدا کردن نسج پاتولوژیک
دارد/ندارد	وجود باقی مانده تومور بر اساس MRI پس از عمل		×			×		وجود باقی مانده تومور بر اساس MRI پس از عمل
تزریق شده/ تزریق نشده	براساس قرار گرفتن بیمار در گروه جراحی شده با تزریق رادیونوکلئید یا بدون تزریق ماده رادیونوکلئید		×				×	گروه بیماران

۴



یافته

از ابتدای دی ماه ۱۳۹۱ تا پایان اسفند ماه ۱۳۹۲، ۳۹ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه مراجعه کردند که از بین آنها ۱۸ مورد به دلیل معیارهای خروج از مطالعه (یک مورد درگیری منتشر، یک مورد درگیری بافتهای عمقی مغز و دو مورد درگیری در عمق موتور کورتکس) یا عدم رضایت (۱۱ مورد) یا عدم جذب مناسب رادیوایزوتوپ در SPECT قبل از عمل (۲ مورد) از مطالعه خارج شدند. در نهایت مطالعه بر روی ۲۲ بیمار که به صورت تصادفی به دو گروه G (شامل بیمارانی که با روش جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید جراحی شدند) و C (شامل بیمارانی که به روش مرسوم با میکروسکوپ جراحی شدند) تقسیم شدند، انجام شد. گروه C شامل ۱۱ بیمار و گروه G نیز شامل ۱۱ بیمار بود. پروتکل مطالعه برای بیماران اجرا شد و متغیرها با دقت ثبت شد. در این فصل به بررسی آماری متغیرهای پایه و نتایج آزمون های آماری متغیرهای پیامد و مقایسه آنها می پردازیم.

متغیرهای پایه

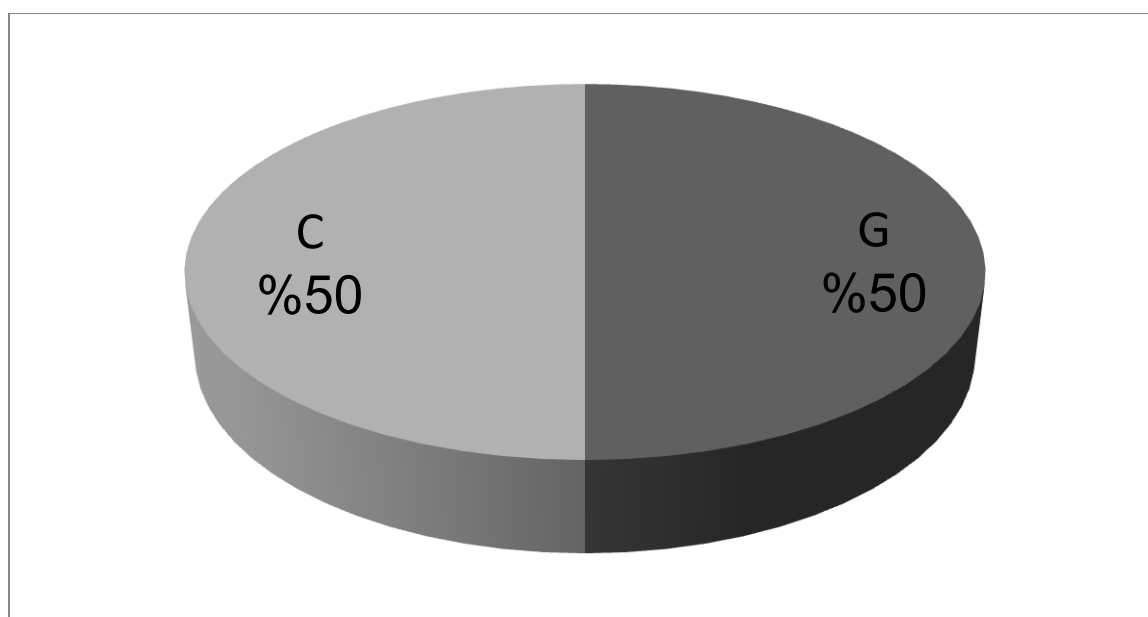
جمعیت مورد مطالعه

از میان ۲۲ بیمار مورد مطالعه، ۱۱ بیمار در گروه C و ۱۱ بیمار در گروه G قرار گرفتند که سهم هر گروه ۵۰٪

بود. (جدول ۴-۱ و نمودار ۴-۱)

گروه مورد مطالعه	فراوانی	درصد
C	۱۱	۵۰
G	۱۱	۵۰
جمع کل	۲۲	۱۰۰

جدول ۴-۱، توزیع فراوانی جمعیت در هر گروه



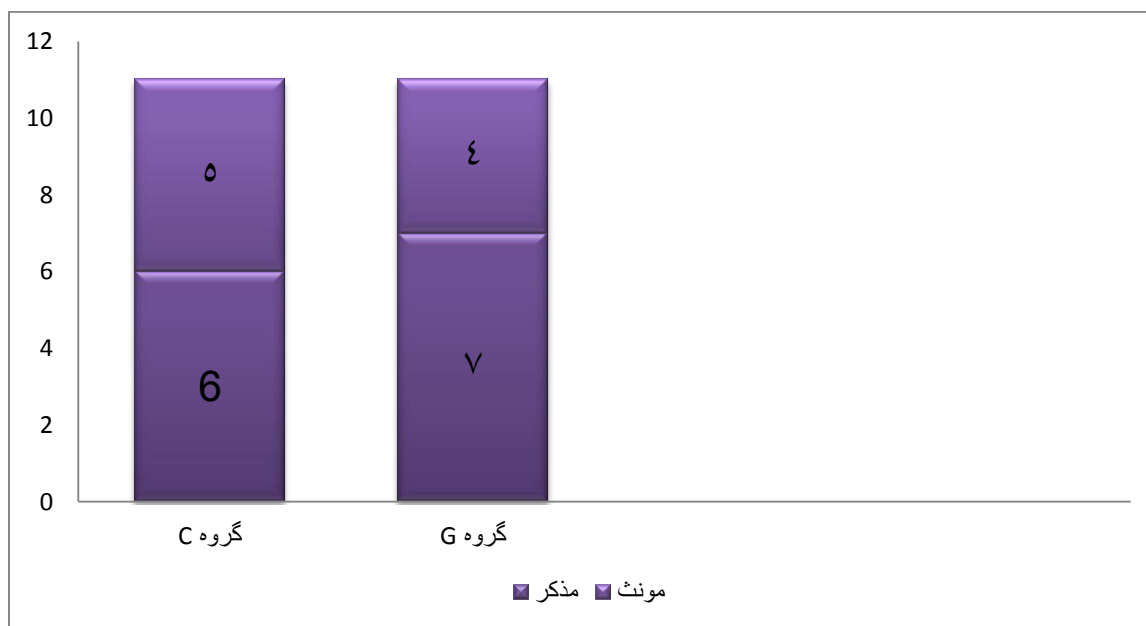
نمودار ۴-۱، توزیع فراوانی جمعیت در هر گروه

جنسیت

توزیع فراوانی جنسیت بیماران در هر گروه در جدول ۲-۴ و نمودار ۲-۴ آورده شده است. توزیع فراوانی بیماران به تفکیک جنسیت در دو گروه مورد مطالعه با استفاده از آزمون χ^2 ، تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. ($P=0/04$)

جنسیت/گروه مورد مطالعه	G (درصد)	C (درصد)	مجموع
مذکر	۷ (۶۳/۷٪)	۶ (۵۴/۵٪)	۱۳
مونث	۴ (۳۶/۳٪)	۵ (۴۵/۵٪)	۹
مجموع	۱۱	۱۱	۲۲

جدول ۲-۴، توزیع فراوانی جنسیت بیماران در هر گروه



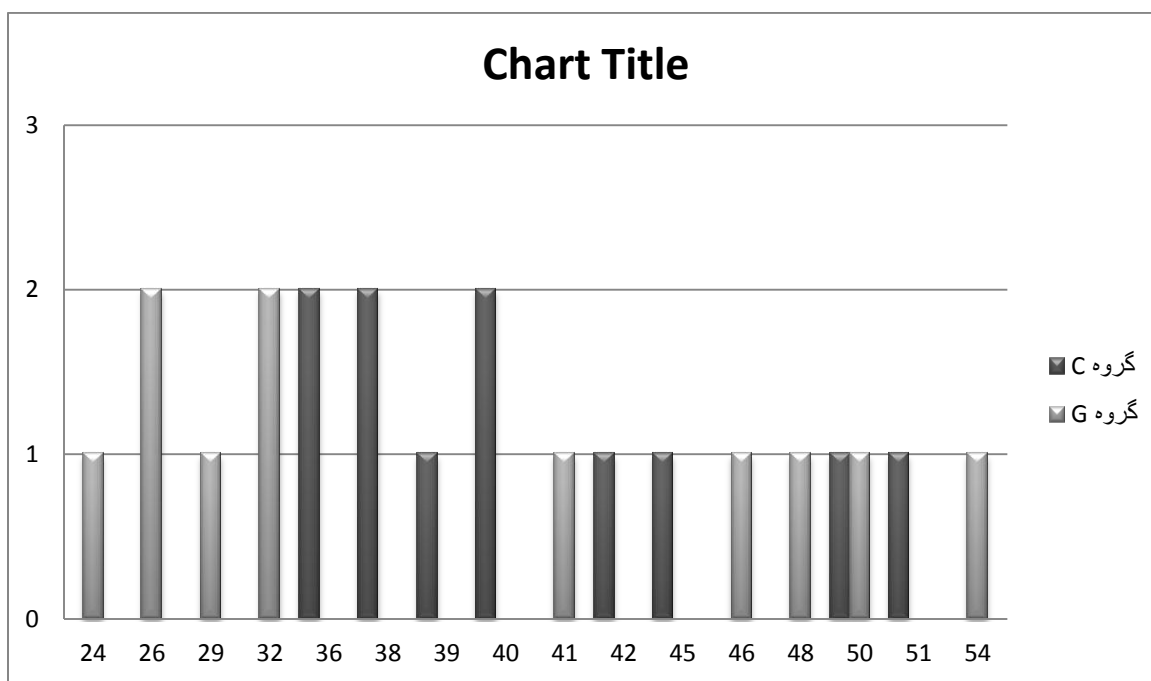
نمودار ۲-۴، توزیع فراوانی جنسیت بیماران در هر گروه

توزیع سنی بیماران در هر گروه، در جدول ۳-۴ و نمودار ۳-۴ آورده شده است. توزیع سنی بیماران در دو

گروه با آزمون T-test مقایسه شد که تفاوت معنی داری بین آنها وجود نداشت. ($P=0/09$)

گروه مورد مطالعه	حداقل	حداکثر	میانه	میانگین	انحراف معیار
G	۳۲	۵۴	۳۲	۳۷/۱	۱۰/۹
C	۳۶	۵۱	۴۰	۴۱/۳	۵/۲

جدول ۳-۴، وضعیت توزیع سنی بیماران در هر گروه (سن بر حسب سال)



نمودار ۳-۴، وضعیت توزیع سنی بیماران در هر گروه

علائم بیمار در بدو مراجعه

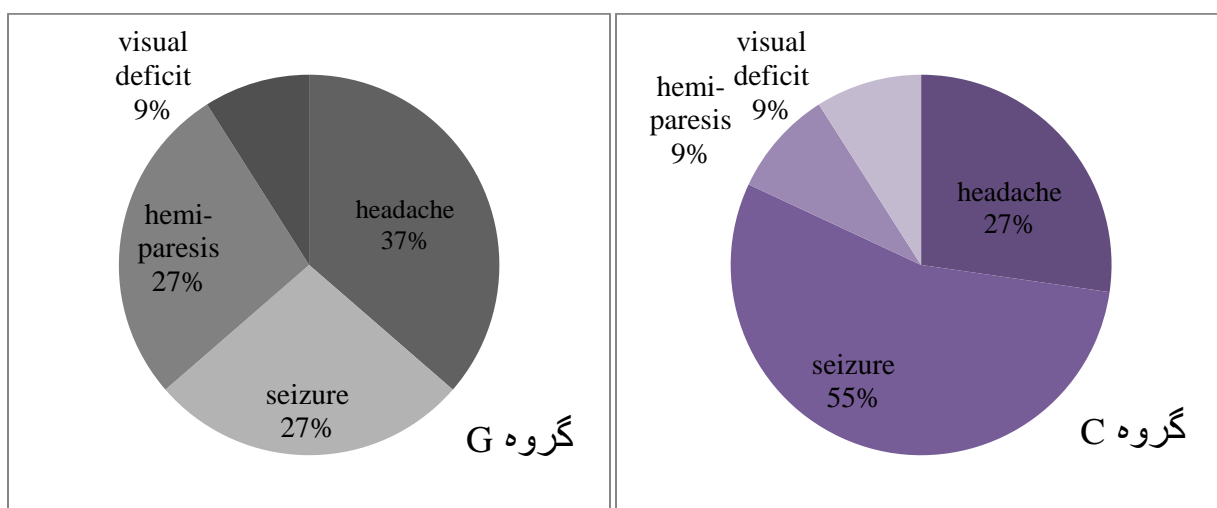
علائم بیمار در بدو مراجعه ثبت شد که به تفسیر در جدول ۴-۴ و نمودار ۴-۴ آمده است. توزیع فراوانی

بیماران از نظر علامت بدو مراجعه در دو گروه با استفاده از آزمون χ^2 ، تفاوت معنی داری را نشان نداد.

$$(P=0/09)$$

علامت در بدو مراجعه	G (درصد)	C (درصد)	مجموع
سر درد	۴ (۳۶/۴٪)	۳ (۲۷/۳٪)	۷
تشنج	۳ (۲۷/۳٪)	۶ (۵۴/۵٪)	۹
همی پارزی	۳ (۲۷/۳٪)	۱ (۹/۱٪)	۴
اختلال بینایی	۱ (۹/۱٪)	۱ (۹/۱٪)	۲
مجموع	۱۱	۱۱	۲۲

جدول ۴-۴، توزیع علامت بیماران در بدو مراجعه در هر گروه



نمودار ۴-۴، توزیع علامت بیماران در بدو مراجعه در هر گروه

حجم تومور

حجم اولیه تومور که بر اساس MRI پیش از عمل محاسبه شده است که به تفسیر در جدول ۵-۴ آمده است. توزیع حجم تومور در دو گروه با استفاده از آزمون T-test مقایسه شد که تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت. ($P=0/71$)

گروه مورد مطالعه	حداقل	حداکثر	میان	میانگین	انحراف معیار
G	۶۸/۵	۹۸	۸۶	۸۱/۶۸	۹/۷۸
C	۶۶/۵	۹۶	۸۲/۵	۸۲/۶۳	۱۰/۰۶

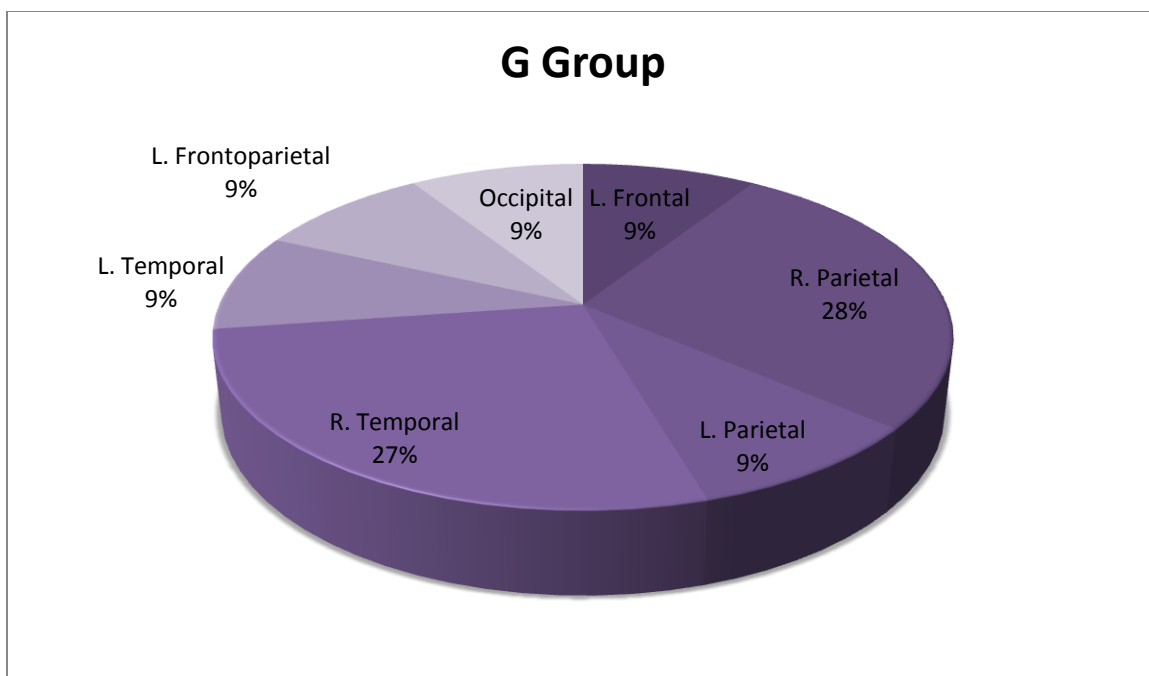
جدول ۵-۴، توزیع حجم تومور در هر گروه (واحد حجم تومور به سی-سی می باشد)

محل تومور

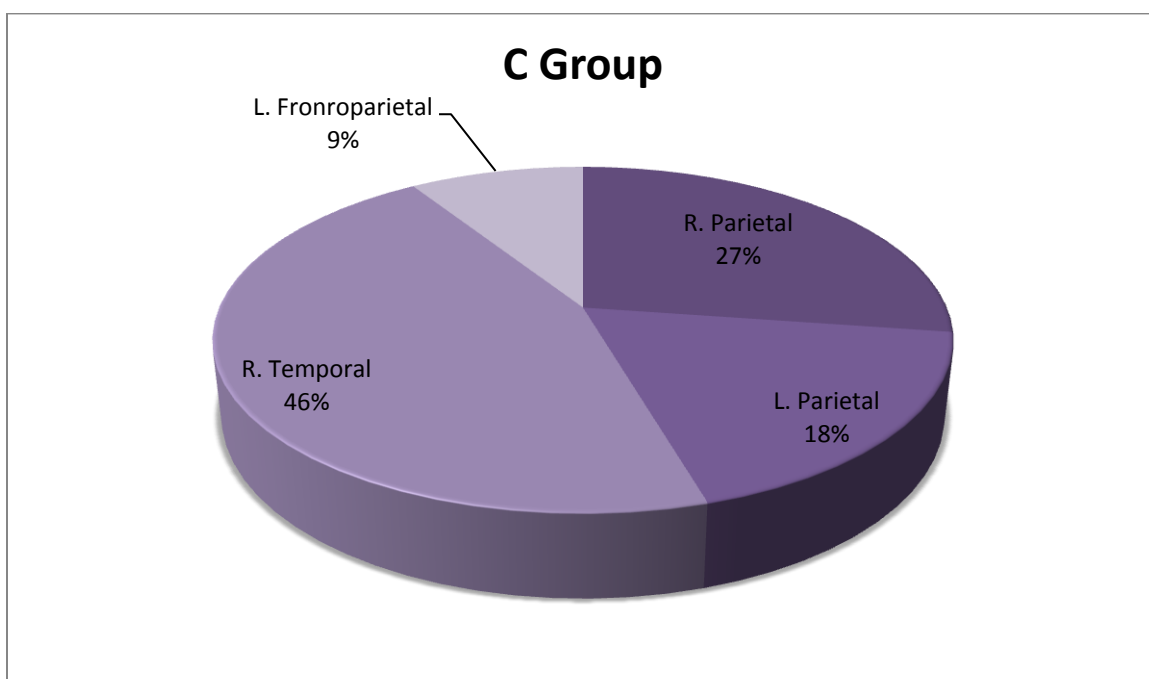
محل قرارگیری تومور نیز در هر گروه به تفکیک در جدول ۶-۴ و نمودارهای ۵-۴ و ۶-۴ آمده است.

Occipital	Frontoparietal		Temporal		Parietal		Frontal		گروه مورد مطالعه
	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	
۱	۱	۰	۱	۳	۱	۳	۱	۰	G
۰	۱	۰	۰	۵	۲	۳	۰	۰	C

جدول ۶-۴، توزیع محل قرارگیری تومور در هر گروه



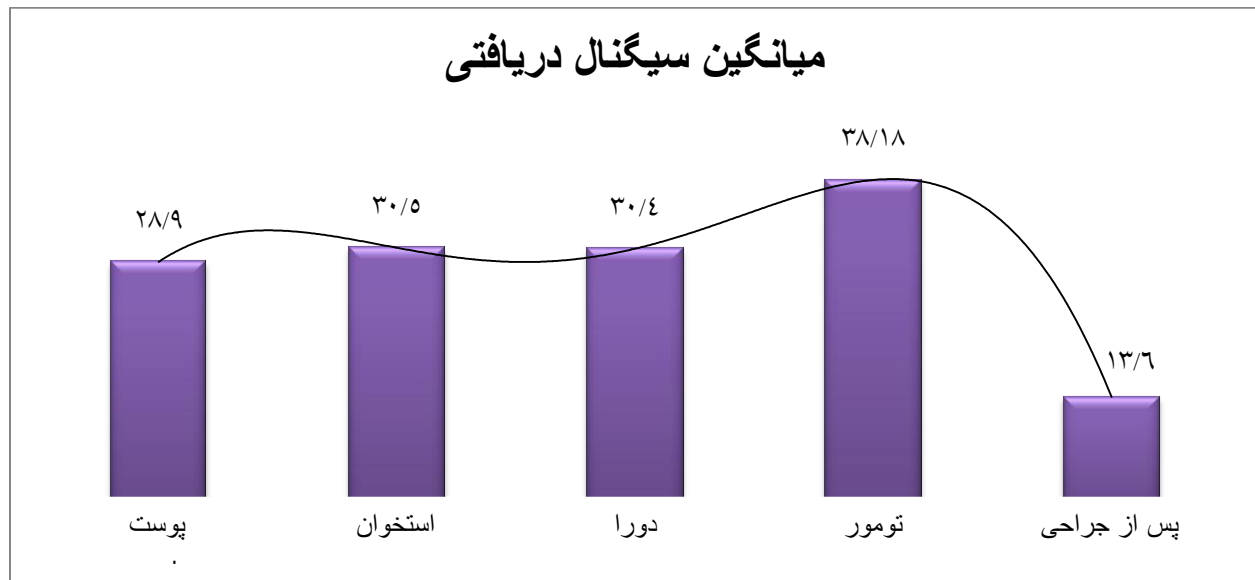
جدول ۵-۴، توزیع محل قرارگیری تومور در گروه G



جدول ۶-۴، توزیع محل قرارگیری تومور در گروه C

میزان سیگنال دریافتی توسط گاما پروب

در گروه G، میزان سیگنال دریافتی توسط گاما پروب در مراحل مختلف جراحی نیز ثبت شده است که در جدول ۴-۷ فرد به فرد آورده شده است. میانگین سیگنال دریافتی از روی پوست ۲۸/۹ با حداقل ۱۵ و حداکثر ۴۲ بوده است که میانه آنها ۲۸ و انحراف معیار آنها نیز ۸/۵ بوده است. از روی استخوان، میانگین سیگنال دریافتی ۳۰/۵ بوده است که حداقل آنها ۱۵ و حداکثر آنها ۴۲ بود. میانگین سیگنال دریافتی ۳۰/۴ بود که حداقل آنها ۱۵، حداکثر آنها ۴۰ و میانه آنها ۳۰ بود که انحراف معیار ۷/۷ داشت. میانگین سیگنال دریافتی روی خود تومور ۳۸/۱۸ بود، که حداقل آنها ۲۵ و حداکثر آنها ۴۵ بود. میانه آنها نیز ۴۰ و انحراف معیار آنها ۶/۴ بود. نهایتاً، پس از رزکسیون تومور نیز میزان سیگنال دریافتی توسط گاما پروب ثبت شد که میانگین آنها ۱۳/۶، حداقل ۶ و حداکثر ۲۵ داشت. میانه آنها ۱۵ و انحراف معیار ۵/۸ بود. در نمودار ۴-۷، میانگین سیگنال دریافتی به طور مقایسه ای در هر مرحله نشان داده شده است.



نمودار ۴-۷، مقایسه میزان میانگین سیگنال دریافتی در مراحل مختلف جراحی

پوست	استخوان	دورا	تومور	پس از جراحی
۱۵	۲۵	۳۵	۴۰	۶
۲۰	۲۵	۲۰	۳۰	۱۵
۴۰	۴۰	۳۵	۴۵	۱۵
۳۵	۴۰	۴۰	۴۵	۲۵
۲۵	۲۵	۲۵	۳۵	۱۰
۲۰	۱۵	۱۵	۲۵	۸
۳۵	۳۲	۳۶	۴۲	۱۶
۲۸	۳۴	۳۰	۳۸	۲۱
۳۰	۳۲	۳۰	۴۰	۱۶
۴۲	۴۲	۳۸	۴۵	۱۰
۲۸	۲۵	۳۰	۳۵	۸

جدول ۷-۴، میزان سیگنال دریافتی در مراحل مختلف جراحی در گروه G

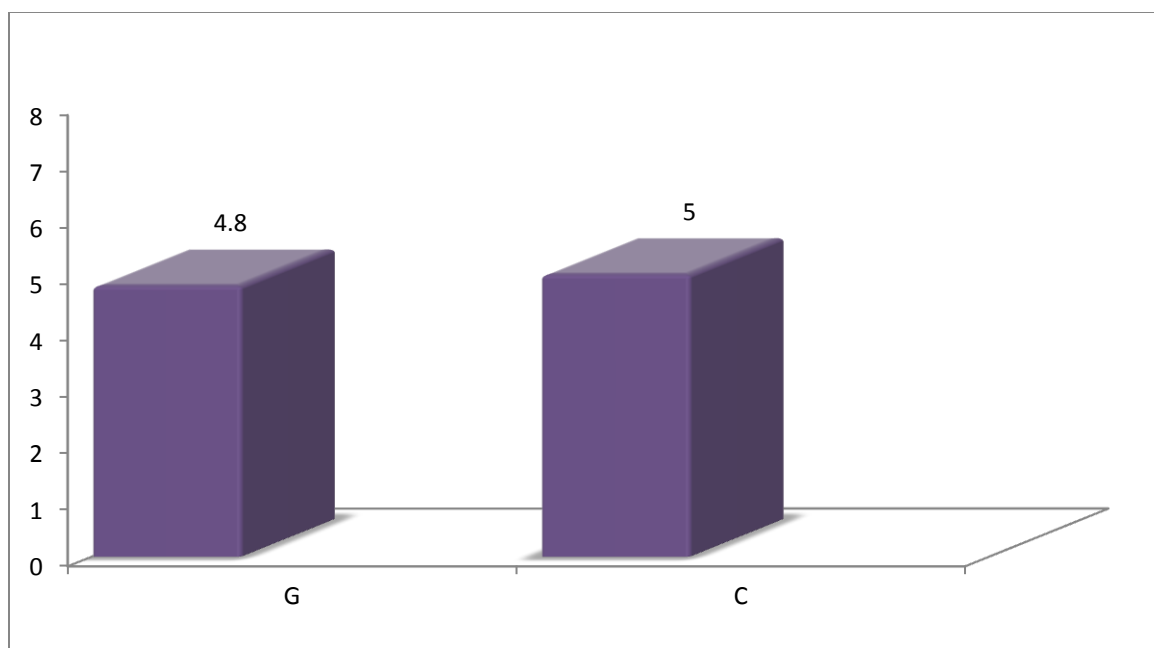
متغیرهای پیامد

مدت زمان جراحی

مدت زمان جراحی در تمامی موارد ثبت شد که از شروع کرانیوتومی تا آخرین سوچور پوست محاسبه شده بود. سپس این زمان در دو گروه با هم مقایسه شد که جزئیات آنها به تفسیر در جدول ۸-۴ آمده است و در نمودار ۸-۴ میانگین دو گروه با هم مقایسه شده است. در مقایسه دو گروه، ارتباط معنی داری بین دو گروه با استفاده از آزمون T-test مشاهده نشد. ($P=0/99$)

گروه مورد مطالعه	حداقل	حداکثر	میانه	میانگین	انحراف معیار
G	۴	۶	۵	۴/۸	۰/۷
C	۴	۶	۵	۵	۰/۶

جدول ۸-۴، مقایسه میزان مدت جراحی در هر گروه (واحد زمان به ساعت می باشد)



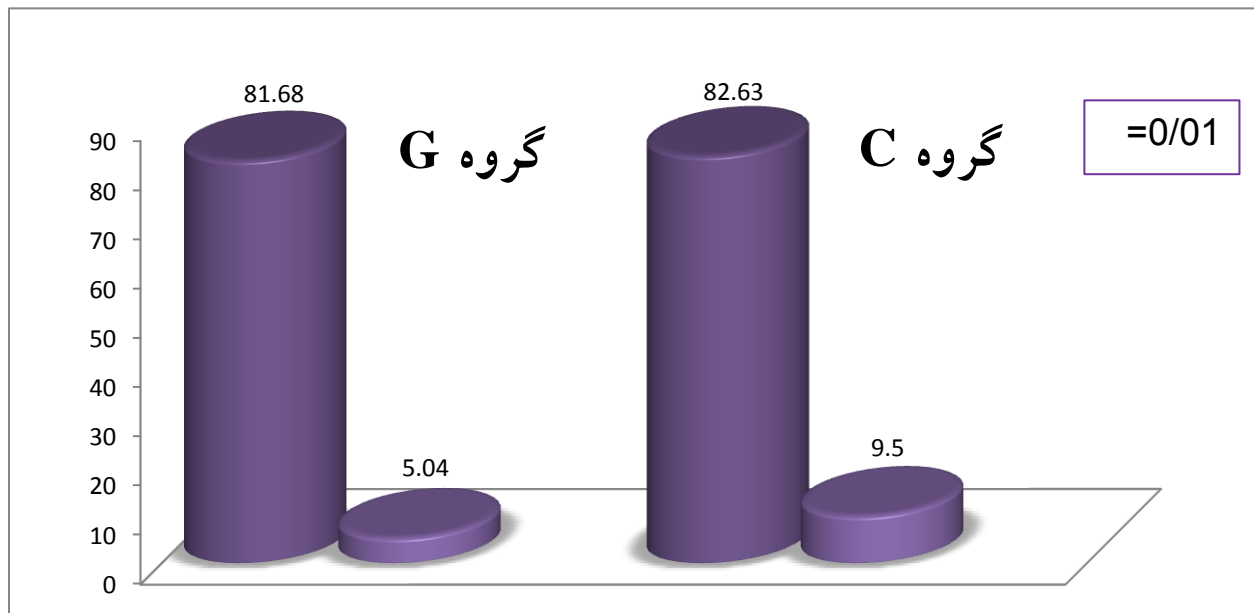
نمودار ۸-۴، مقایسه میانگین مدت جراحی در دو گروه (واحد زمان به ساعت می باشد)

وجود باقی مانده تومور بر اساس MRI پس از عمل

حداکثر تا ۷۲ ساعت پس از جراحی از تمامی بیماران MRI به عمل آمد و حجم تومور بر اساس معیارهای رادیولوژی محاسبه شد که جزئیات توزیع آنها به تفسیر در جدول ۹-۴ آمده است. حجم باقی مانده تومور در دو گروه با استفاده از آزمون T-test با هم مقایسه شد که از نظر آماری این میزان به طور معنی داری در گروه G کمتر از گروه C بود. ($P=0/02$) در نمودار ۹-۴ میانگین حجم باقی مانده تومور در هر گروه با حجم اولیه تومور نشان داده شده است.

گروه مورد مطالعه	حداقل	حداکثر	میان	میانگین	انحراف معیار
G	۲/۷۵	۹/۷۵	۳/۷۵	۵/۰۴	۲/۶۹
C	۲/۷۵	۱۵/۷۵	۱۱/۲۵	۹/۵	۴/۸

جدول ۹-۴، توزیع حجم باقی مانده تومور پس از جراحی در هر گروه (واحد حجم به سی-سی می باشد)



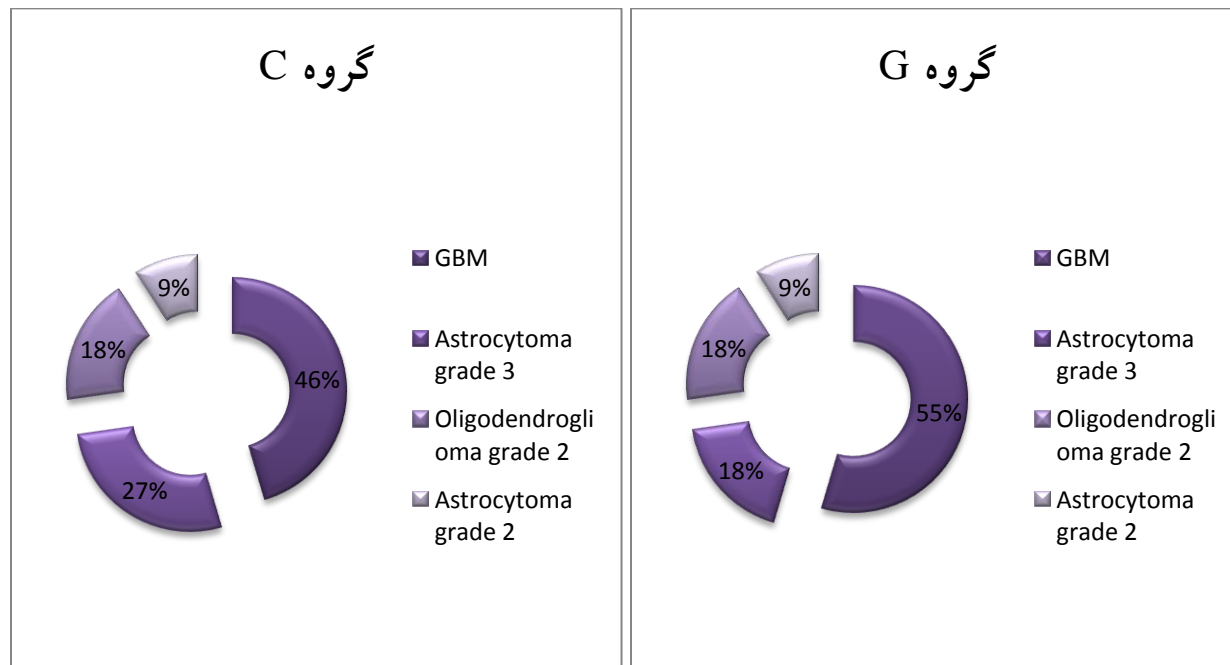
نمودار ۹-۴، مقایسه حجم قبل و بعد از جراحی در هر گروه (واحد حجم به سی-سی می باشد)

پاتولوژی

پس از جراحی، از تومور نمونه برداری به عمل آمد که جواب پاتولوژی در جدول ۴-۱۰ و نمودار ۴-۱۰ آمده است. توزیع فراوانی بیماران به تفکیک پاتولوژی در دو گروه مورد مطالعه با استفاده از آزمون χ^2 ، تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. ($P=0/88$)

پاتولوژی	G (درصد)	C (درصد)	مجموع
GBM	۶ (۵۴/۵٪)	۵ (۴۵/۴٪)	۱۱
Astrocytoma grade 3	۲ (۱۸/۲٪)	۳ (۲۷/۳٪)	۵
Oligodendroglioma grade 2	۲ (۱۸/۲٪)	۲ (۱۸/۲٪)	۴
Astrocytoma grade 2	۱ (۹/۱٪)	۱ (۹/۱٪)	۲
مجموع	۱۱	۱۱	۲۲

جدول ۴-۱۰، توزیع فراوانی پاتولوژی های بدست آمده در هر گروه

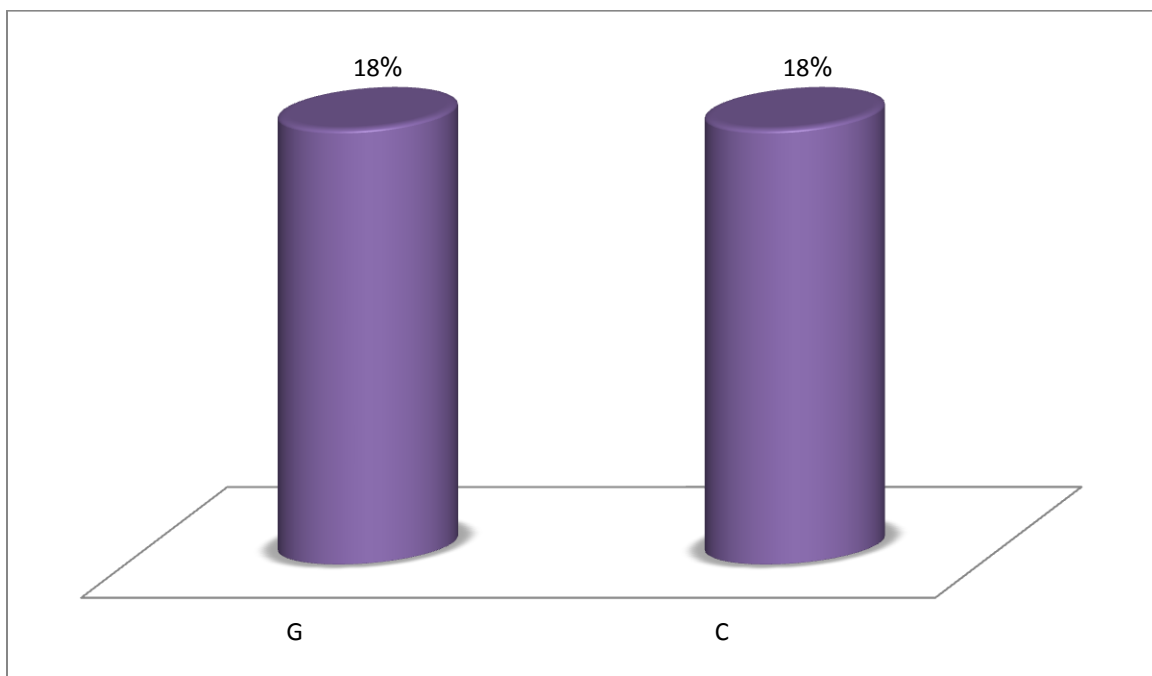


نمودار ۴-۱۰، توزیع فراوانی پاتولوژی های بدست آمده در هر گروه

عوارض

میزان عوارض در اثر جراحی نیز محاسبه شد که در هر گروه ۲ بیمار (۱۸٪) دچار عوارض عصبی شده بودند.

(نمودار ۱۱-۴)



نمودار ۱۱-۴، میزان عوارض پس از عمل در هر گروه (به درصد)



بحث و نتیجه گیری

بحث

در اغلب مراکز دنیا، امکان تصویر برداری های عصبی مانند سیستم Neuronavigation، MRI و سی-تی اسکن در اتاق عمل وجود ندارد.^{۳۹} بنابراین نیاز به روش تصویر برداری real-time در اتاق عمل محسوس است. هرچند، امکان افتراق تومور از بافت های طبیعی مغز با روش های جدید تصویر برداری مانند MRI حین عمل به صورت Real-time وجود دارد، اما این روش ها در مراکز بسیار کمی در دنیا وجود دارد و در صورت وجود هم بسیار گران قیمت هستند.

افتراق بین تومور و بافت طبیعی مغز در حین عمل بسیار حائز اهمیت است، زیرا برای بهینه کردن درمان نیاز است که با حداقل آسیب به بافت طبیعی، به خصوص بافت عملکردی مغز، حداکثر میزان تومور را خارج کرد. به حداکثر رساندن رزکسیون تومور، اثر درمان های جانبی را نیز افزایش می دهد. (که شامل رادیوتراپی و کموتراپی است)^{۱۷}

در مطالعه ما میانگین حجم باقی مانده تومور پس از جراحی cc ۵/۰۴ در گروه جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلید و میانگین حجم باقی مانده تومور پس از جراحی در گروه کنترل cc ۹/۵ بود که از نظر آماری تفاوت آنها معنی دار بود. ($P=۰/۰۱$)

در متون پزشکی، میزان رزکسیون تومور به گروه های زیر تقسیم بندی می شود.^{۵۱}

ساب توتال (STR) که به معنی رزکسیون بیش از ۷۰٪ حجم تومور است،

نیر توتال (NTR) که به معنی رزکسیون بیش از ۹۰٪ حجم تومور است،

گراس توتال (GTR) که به معنی رزکسیون بیش از ۹۵٪ حجم تومور است.

در مطالعه ما ۸ بیمار (۷۲/۷٪) در گروه جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید تحت GTR قرار گرفتند که این میزان در گروه کنترل ما ۳ بیمار (۲۷/۲٪) بود و با توجه به نتایج آزمون های آماری، این تفاوت معنی دار بود. ($P < ۰/۰۰۱$)

در این مطالعه، با وجود افزایش میزان رزکسیون در گروه جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید، میزان عوارض عصبی پس از جراحی نسبت به گروه کنترل افزایشی نشان نمی دهد. (در هر دو گروه ۱۸٪ بوده است) این موضوع می تواند به این علت باشد که ما تنها بیمارانی را وارد مطالعه کردیم که تومور قابل رزکسیون داشتند.

زمان پیدا کردن بافت توموری در گروه جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید با توجه به استفاده از گاما پروب که می تواند کمک کننده باشد، به طور معنی داری از گروه کنترل کمتر بود.

مدت زمان یافتن تومور در گروه جراحی هدایت شده توسط رادیونوکلئید به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود که این موضوع به استفاده از گاما پروب در پیدا کردن تومور توسط جراح دلالت دارد. ($P=۰/۰۲$) در مقابل، استفاده از این روش در مدت زمان کلی جراحی نسبت به گروه کنترل، تفاوت معنی داری نداشت. ($P=۰/۸۸$)

از نظر ایمنی این روش، قبلاً مورد ارزیابی قرار گرفته است. میزان حد ایمنی در معرض تشعشعات رادیونوکلئید قرار گرفتن که توسط کمیسیون بین المللی محافظت رادیولوژی (ICRP) تنظیم شده است، دوز معادل μSv ۱۰۰۰۰۰ در ۵ سال برای هر فرد است که به طور میانگین سالیانه μSv ۲۰۰۰۰ می شود و این میزان در سال نباید از μSv ۵۰۰۰۰ بیشتر شود.^{۴۶، ۴۷} میزان در معرض تشعشع قرار گرفتن در جراحی های مغزی که از تکنیسوم-۹۹ استفاده شده است ارزیابی شده است که برای در معرض قرار گرفتن به طور متوسط ۶/۱ ساعت

در یک جراحی مغز، میانگین آن برای جراح $27/9 \mu Sv$ و برای پرستاران $25/8 \mu Sv$ و برای بیهوشی ها μSv ۱۴/۹ است. این محاسبات نشان می دهد که برای گذشتن از میانگین سالیانه حد ایمن، یک جراح باید در یک سال حدود ۷۱۴ جراحی به روش هدایت شده توسط رادیونوکلئید انجام دهد که به این حد برسد و این مقدار کمی نامحتمل به نظر می رسد.

بر اساس داده های موجود در متون پزشکی، میزان GTR با استفاده جراحی با میکروسکوپ بدون روش تصویربرداری حین عمل، منجر به GTR فقط در ۲۷٪ تا ۳۸/۲٪ موارد شده است.^{۵۵، ۵۴، ۵۳، ۵۵}

استفاده از سیستم neuronavigation میزان GTR را به طور کلی افزایش می دهد، در مطالعه انجام شده توسط کوریموتا و همکارانش، آنها به ۶۴/۳٪ GTR با استفاده از این روش دست پیدا کردند.^{۵۵} اما این روش نیز هزینه های بالا دارد و در عین حال به طور کامل real-time محسوب نمی شود، زیرا که بر اساس تصاویر MRI یا سی-تی اسکن انجام شده قبل از جراحی است و دقت کافی در لبه های تومور که ممکن است در طول عمل دچار تغییر شود ندارد. در گلیوم های بزرگتر، پس از کرانیوتومی، به دلیل تغییر فشار ناشی از خود کرانیوتومی و رزکسیون تومور، مغز دچار شیف مغزی (brain shift) می شود که با تصاویر سیستم neuronavigation متفاوت می شود.^{۵۶}

در مطالعه انجام شده توسط انچو و همکارانش در سال ۲۰۰۶، تاثیر روش سونوگرافی حین جراحی تلفیق شده با سیستم neuronavigation را تحت بررسی قرار دادند که در نهایت به ۶۰٪ GTR، ۲۰٪ NTR و ۲۰٪ STR رسیدند. البته آنها در مطالعه خود بیشتر بر روی گلیوم های سیستمیک کار کرده بودند، ولی این روش در مورد تومورهای توپر دقت کافی را ندارد و برای انجام آن نیازمند تجربه کافی در این زمینه می باشد.^{۲۸}

در سال ۲۰۰۶، مورگاکي و همکارانش اقدام به رزکسیون گلیوم ۹۶ بیمار کردند که در دو گروه با استفاده از MRI حین جراحی و بدون آن انجام شد، سپس نتایج دو گروه را با هم مقایسه کردند. میانگین میزان باقی مانده تومور در گروه iMRI، ۰/۰۲۵ cc و در گروه کنترل ۱/۷ cc بود که از نظر آماری معنی دار بود. (با P کمتر از ۰/۰۰۱). همچنین آنها به ۹۵٪ GTR با استفاده از iMRI رسیدند.^{۵۷} در سری نیمسکی، ابتدا به روش معمول اقدام به رزکسیون ضایعه کردند که پس از اتمام در همان اتاق عمل از بیمار iMRI به عمل آمد که نشان داد فقط در ۲۷٪ موارد به GTR رسیده اند و منجر به افزایش رزکسیون در ۴۱٪ بیماران شده که در نهایت ۴۰٪ بیماران بدون افزایش عوارض عصبی، به حد GTR رسیدند.^{۵۲، ۵۳، ۵۴}

در حال حاضر، تنها حدود ۱۰۰ مرکز در سراسر دنیا وجود دارد که می تواند از این تکنیک استفاده کند، زیرا این تکنیک نیازمند اتاق عمل مخصوصی است که بتوان در آن حین جراحی MRI گرفت. به این منظور، نیاز به وسایل جراحی و بیهوشی که تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار نگیرند، وجود دارد. این روش بسیار هزینه بر است.^{۱۵} این روش در سراسر دنیا در دسترس نیست و امکان استفاده از آن در ایران وجود ندارد. در مطالعه ماکاری و همکارانش، هزینه دستگاه MRI حین عمل و وسایل قابل استفاده در آن اتاق عمل جهت جراحی و بیهوشی را حدوداً ۳ میلیون دلار ذکر کرده که هزینه نگهداری آنرا نیز سالیانه ۱۲۰۰۰۰ دلار اشاره کرده است. همچنین عمر مفید لوازم جراحی و بیهوشی چنین اتاق عملی را ۵ سال ذکر کرده که پس از آن هزینه برگشتی از وسایل آن در نظر نگرفته است.^{۵۸} از طرف دیگر، همانطور که در مطالعات قبلی نشان داده شده است، این روش باعث طولانی تر شدن عمل به مدت ۰/۵ الی ۲ ساعت می شود که مطلوب نیست.^{۵۹، ۶۰، ۶۱}

روش دیگری که از آن برای جراحی گلیوم های مغزی استفاده شده است، استفاده از جراحی هدایت شده توسط مواد فلورسنت است. در مطالعات استامر و همکارانش، این روش با جراحی با میکروسکوپ مورد

ارزیابی قرار گرفت که نشان دادند میزان GTR در گروه هدایت شده توسط فلورسنت در ۶۵٪ بیماران و در گروه کنترل فقط در ۳۶٪ بیماران به دست آمد.^{۳۷} در سال ۲۰۱۴ نیز پیکور و همکارانش از این روش را برای رزکسیون گلیوم ۳۰ بیمار کمک گرفتند که میزان GTR را ۷۹/۳٪ گزارش کردند.^{۶۲} این روش نیز نیازمند میکروسکوپ مخصوصی است که هزینه بالایی دارد و در ایران وجود ندارد.

در جدول ۱-۵ مقایسه میزان رزکسیون مطالعه ما با چند مطالعه دیگر آمده است.

میزان عوارض جراحی در مطالعه ما ۱۸٪ بود. در مطالعه کوراموتو میزان عوارض جراحی پس از رزکسیون گلیوم ها ۱۷/۶٪ در گروه میکروسرجری بود که مشابه با مطالعه ما بود، اما در مطالعه کوراموتو، میزان عوارض در گروه neuronavigation ۹/۵٪ گزارش شده است.^{۵۵} در مطالعه نیمسکی که دو روش neuronavigation و MRI حین عمل را مقایسه کرده بود، میزان عوارض پس از جراحی را ۱۰/۲٪ در گروه neuronavigation و ۲/۹٪ در گروه MRI حین عمل گزارش کرده است.

Study	Imaging technique	Number of patients	Extent of resection
Kurimoto⁵⁵ (2004)	Neuronavigation	76	64.3% GTR with Neuronavigation 38.2% GTR with Microsurgery
Nimski⁵⁴ (2006)	iMRI	137	40% GTR
Enchev²⁸ (2006)	Ultrasound + Neuronavigation	16	60% GTR
Stummer³⁸ (2006)	fluorescence-guided surgery	322	65% GTR with FGS 36% GTR with white light
Muragaki⁵⁷ (2006)	iMRI	96	91% GTR with microsurgery 95% GTR with iMRI
Solheim⁶³ (2010)	Ultrasound	156	37% GTR
Piquer⁶² (2014)	fluorescence-guided surgery	38	79.3% GTR
Witt Hamer⁶⁴ (2012)	ISM*	8091	75% GTR with ISM 58% GTR without ISM
Kuhnt⁶⁵ (2011)	iMRI	117	41.9% GTR
Our study	Radio-guided surgery	22	72.7% GTR with RGS 27.2% GTR without RGS

جدول ۱-۵، مقایسه روش ما با روش های دیگر در چند مطالعه

نتیجه گیری

بنا بر نتایج جراحی های هدایت شده توسط رادیونوکلید، مطالعه ما نشان می دهد که استفاده از این روش برای جراحی گلیوم ها روشی آسان، در دسترس، Real-time و ارزان است که در افزایش میزان رزکسیون این تومور ها موثر است و در عین حال عوارض جراحی را افزایش نمی دهد. نتایج به دست آمده از رزکسیون گلیوم ها به این روش، قابل مقایسه با MRI حین عمل و neuronavigation است و از سونوگرافی بهتر است. بنابراین استفاده از این روش به روش جراحی بدون تصویر برداری حین عمل و سونوگرافی ارجحیت دارد. مسئله مهم دیگر، ایمنی این روش است که با توجه به دوز تزریقی آن، میزان جذب اشعه آن برای بیمار تقریباً معادل گرفتن یک گرافی قفسه سینه است.

پیشنهادهای

مطالعه فوق را می توان با حجم نمونه بیشتر و پیگیری طولانی تر، به خصوص از نظر میزان بقا در هر گروه و همچنین میزان عوارض بلند مدت و عود در دو گروه انجام داد تا تاثیر این روش را بر میزان بقای بلند مدت و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به گلیوم سنجید. همچنین در مطالعات بعدی می توان این روش را با سایر روش های تصویربرداری حین عمل مقایسه کرد.



فهرست منابع

1. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/HealthProfessional/page1/AllPages> (updated: November 14, 2014)
2. Merrell RT. Brain tumors. *Dis Mon.* 2012 Dec;58(12):678-89.
3. World Health Organization World Cancer Report. 2014. pp. Chapter 5.16 ISBN 9283204298
4. H. Richard winn, Julian R. Youmans. Youmans. Chapter 121 and 122.
5. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA (2000). "Cancer statistics, 2000". *CA Cancer J Clin* 50 (1): 7–33.
6. Park, Bong Jin; Kim, Han Kyu; Sade, Burak; Lee, Joung H. "Epidemiology". In Lee, Joung H. *Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome*. 2009: Springer. p. 11.
7. Spetzler RF, Sanai N. "The quiet revolution: Retractorless surgery for complex vascular and skull base lesions". *Journal of Neurosurgery*. 2012, 116 (2): 291–300.
8. Lawrence D Recht. Diagnosis and classification of low-grade gliomas: UpToDate 20.1
9. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145: 5-10.
10. De Angelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med*. 2001, 344:114-123
11. Aitken DR, Hinkle GH, Thurston MO, et al: Gamma- detecting probe for radioimmune detection of CEA-producing tumours. *Dis Colon Rectum*. 1984;27:279 –282.
12. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62: 753-64
13. Žele T, Matos B, Knific J, Bajrović FF, Prestor B. Use of 3D visualisation of medical images for planning and intraoperative localisation of superficial brain tumours: our experience. *Br J Neurosurg* 2010; 24: 555-60.
14. Schillaci O, Filippi L, Manni C, Santoni R: Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Brain Tumors, *Semin Nucl Med* 2007; 37:34-47
15. Andrej Vranic: New developments in surgery of malignant gliomas, *Radiol Oncol*. 2011 September; 45(3): 159–165
16. V. Vuorinen, S. Hinkka, M. Färkkilä, J. Jääskeläinen: Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study *Acta Neurochir* (2003) 145: 5–10
17. Kojima T, Kumita S: Radio-guided Brain Tumorectomy using a Gamma Detecting Probe and a Mobile Solid-state Gamma Camera. *Surg Neurol*. 2004;61:229 –38.
18. Kelly JP, Dumas-Duport C, Kispert DB, et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*. 1987;66:865-874.
19. Foerster O. The cerebral cortex of man. *Lancet* 1931;2:309 –312.
20. Penfield W, Bolchey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389–443.
21. Penfield W, Erickson TC. Epilepsy and cerebral localization. A study of the mechanism, treatment, and prevention of epileptic seizures. 1941.
22. Penfield W, Rasmussen T. Secondary sensory and motor representation. 1950.
23. Andrius P. Skucas, Alan A. Artru: Anesthetic Complications of Awake Craniotomies for Epilepsy Surgery. *Anesth Analg* 2006;102:882–7
24. Roberts DW, Strohbehn JW, Hatch JF et al. A frameless stereotaxic integration of computerised tomographic imaging and the operating microscope. *J Neurosurg* 1986; 65: 545-9
25. Wadley J, Dorward N, Kitchen N, Thomas D. Pre-operative planning and intra-operative guidance in modern neurosurgery: a review of 300 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1999; 81: 217-25.
26. Wadley JP, Dorward NL, Breeuwer M et al. Neuronavigation in 210 cases: further development of applications and full integration into contemporary neurosurgical practice. In: Lemke HU,

- Vannier MW, Inamura K et al, eds. Computer Assisted Radiology and Surgery '98. Amsterdam: Elsevier, 1998; 627-34
27. Koivukangas J, Kelly PJ (1986) Application of ultrasound imaging to stereotactic brain tumor surgery. *Ann Clin Res* 18: 25–32
 28. Enchev Y, Bozinov O, Miller D, Tirakotai W, Heinze S, Benes L, et al. Imageguided ultrasonography for recurrent cystic gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 1053-63.
 29. Jödicke A, Springer T, Böker D-K (2004) Real-time integration of ultrasound into neuronavigation: technical accuracy using a lightemitting- diode-based navigation system. *Acta Neurochir (Wien)* 146: 1211–1220
 30. Andersson-Engels S, Elner A °, Johansson J, Karlsson SE, Salford LG, Stroömlblad LG, Svanberg K, Svanberg S. Clinical recording of laser-induced fluorescence spectra for evaluation of tumour demarcation feasibility in selected clinical specialities. *Lasers Med Sci* 1991;6(4):415–424.
 31. Toms SA, Lin W-C, Weil RJ, Johnson MD, Jansen DE, Mahadevan-Jansen A. Intraoperative optical spectroscopy identifies infiltrating glioma margins with high sensitivity. *Neurosurgery* 2005;57(4):382–391.
 32. Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J-C, Rohde V, Oppel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62(3):564–576.
 33. Bogaards A, Varma A, Collens SP, Lin A, Giles A, Yang VXD, Bilbao JM, Lilge LD, Muller PJ, Wilson BC. Increased brain tumor resection using fluorescence image guidance in a preclinical model. *Lasers Surg Med* 2004;35(3):181–190.
 34. Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, Plesnila N, Wietsorrek J, Reulen HJ: In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B* 45:160 –169, 1998.
 35. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme utilizing 5-ALA-induced porphyrins. A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 93:1003–1013, 2000.
 36. Stummer W, Stepp H, Möller G, Ehrhardt A, Leonhard M, Reulen HJ: Technical principles for protoporphyrin-IX-fluorescence guided microsurgical resection of malignant glioma tissue. *Acta Neurochir* 140:995– 1000, 1998.
 37. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ: ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7:392– 401, 2006.
 38. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu H, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: The avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 166-93.
 39. Black PM, Moriarty T, Alexander E 3rd, Stieg P, Woodard EJ, Gleason PL, Martin CH, Kikinis R, Schwartz RB, Jolesz FA. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery* 1997; 41: 831–842 (discussion 842–845).
 40. Sutherland GR, Kaibara T, Louw D, Hoult DI, Tomanek B, Saunders J. A mobile high-field magnetic resonance system for neurosurgery. *J Neurosurg* 1999; 91: 804–813.
 41. Lipson AC, Gargollo PC, Black PM. Intraoperative magnetic resonance imaging: considerations for the operating room of the future. *J Clin Neurosci.* 2001 Jul;8(4):305-10
 42. Hefti M, Mehdorn H.M., Albert I, Dörner L. Fluorescence-Guided Surgery for Malignant Glioma: A Review on Aminolevulinic Acid Induced Protoporphyrin IX Photodynamic Diagnostic in Brain Tumors: *Current Medical Imaging Reviews*, 2010; 6(4) : 254-258
 43. Geiger H, Müller W: Elektronenröhre zur messung schwächerer aktivitäten. *Naturwissenschaften* 1928, 16:617-618.

44. Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV: The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. *Ann Surg* 1949, 130:643-651.
45. Harris CC, Bigelow RR, Francis JE, Kelly GG, Bell PR: A Cs(Ti)-crystal surgical scintillation probe. *Nucleonics* 1956, 14:102-108.
46. Sarikaya I, Povoski SP, Al-Saif OH, Kocak E, Bloomston M, Marsh S, Cao Z, Murrey DA, Zhang J, Hall NC, Knopp MV, Martin EW: Combined use of preoperative 18F FDG-PET imaging and intraoperative gamma probe detection for accurate assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2007, 5:80.
47. Hall NC, Povoski SP, Murrey DA, Knopp MV, Martin EW: Combined approach of perioperative 18 F-FDG PET/CT imaging and intraoperative 18 F-FDG handheld gamma probe detection for tumor localization and verification of complete tumor resection in breast cancer. *World J Surg Oncol* 2007, 5:143.
48. Hinkle GH, Laven DL: Radionucleotides. In *Radioimmunoguided Surgery (RIGS) in the Detection and Treatment of Colorectal Cancer* 1st edition. Edited by: Martin EW. Austin: R.G. Landes Company; 1994:29-39.
49. Sergides IG, Austin RC, Winslet MC: Radioimmunodetection: technical problems and methods of improvement. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25:529-539.
50. Osvaldo Vilela Filho¹, Omar Carneiro Filho: GAMMA PROBE-ASSISTED BRAIN TUMOR MICROSURGICAL RESECTION. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(4):1042-1047
51. Eyüpoglu, IY, Buchfelder M, Savaskan NE. Surgical resection of malignant gliomas role in optimizing patient outcome. *Nat. Rev. Neurol.* advance online publication 29 January 2013
52. Nimsky C, Ganslandt O, and Fahlbusch R. "Implementation of fiber tract navigation," *Neurosurgery*, vol. 58, no. 4, supplement 2, pp. S-292–S-303, 2006.
53. Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R. "Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking," *NeuroImage*, vol. 30, no. 4, pp. 1219–1229, 2006.
54. Nimsky C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R. "Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI," *Neurological Research*, vol. 28, no. 5, pp. 482–487, 2006.
55. Kurimoto M, Hayashi N, Kamiyama H, et al. "Impact of neuronavigation and image-guided extensive resection for adult patients with supratentorial malignant astrocytomas: a single institution retrospective study," *Minimally Invasive Neurosurgery*, vol. 47, no. 5, pp. 278–283, 2004.
56. Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G, 3rd, Erickson RK, et al. (1997) Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery* 41: 1028–1036; discussion 1036–1028.
57. Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T. et al, "Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery," *Acta Neurochirurgica*, vol. 98, supplement, pp. 67–75, 2006.
58. Makary M, Chiocca EA, Erminy N, Antor M, Bergese SD, Abdel-Rasoul M, Fernandez S, Dzwonczyk R. Clinical and Economic Outcomes of Low-Field Intraoperative MRI-Guided Tumor Resection Neurosurgery. *Journal of magnetic resonance imaging*, 2011;34:1022–1030
59. Barua E, Johnston J, Fujii J, Dzwonczyk R, Chiocca E, Bergese S. Anesthesia for brain tumor resection using intraoperative magnetic resonance imaging (iMRI) with the Polestar N-20 system: experience and challenges. *J Clin Anesth* 2009;21:371–376.
60. Gerlach R, du Mesnil de Rochemont R, Gasser T, et al. Feasibility of PoleStar N20, an ultra-low-field intraoperative magnetic resonance imaging system in resection control of pituitary macroadenomas: lessons learned from the first 40 cases. *Neurosurgery* 2008;63:272–285
61. Archer DP, McTaggart Cowan RA, Falkenstein RJ, Sutherland GR. Intraoperative mobile magnetic resonance imaging for craniotomy lengthens the procedure but does not increase morbidity. *Can J Anaesth* 2002;49:420–426.

62. Piquer J, Llácer JL, Rovira V, Riesgo P, Rodriguez R, Cremades A. Fluorescence-Guided Surgery and Biopsy in Gliomas with an Exoscope System. Hindawi Publishing Corporation. 2014, Volume 2014, Article ID 207974, 6 pages.
63. Solheim O, Selbekk T, Jakola AS, Unsgård G. Ultrasound-guided operations in unselected high-grade gliomas--overall results, impact of image quality and patient selection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Nov; 152(11):1873-86.
64. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10; 30(20):2559-65.
65. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol*. 2011 Dec; 13(12):1339-48.

۷



پوست

نام و نام خانوادگی:	سن:	شماره پرونده:	تاریخ:
: C.C.			
گروه: <input type="checkbox"/> با تزریق <input type="checkbox"/> بدون تزریق			
<div>مشخصات تومور</div> <div>تشخیص قبل از عمل:</div> <div>تشخیص پاتولوژی:</div> <div>محل تومور:</div> <div>حجم تومور:</div>			
<div>مشخصات ماده رادیونوکلئید</div> <div>نوع ماده تزریقی:</div> <div>میزان ماده تزریقی:</div> <div>زمان تزریق:</div>			
<div>مشخصات جراحی</div> <div>زمان شروع جراحی:</div> <div>زمان پایان جراحی:</div> <div>مدت زمان کل جراحی:</div> <div>مدت زمان پیدا کردن نسج پاتولوژیک:</div> <div>وجود باقی مانده تومور بر اساس پروب: <input type="checkbox"/></div> <div>وجود باقی مانده تومور بر اساس MRI: <input type="checkbox"/></div> <div>وجود باقی مانده تومور بر اساس SPECT: <input type="checkbox"/></div>			
<div>وضعیت بیمار هنگام مراجعه:</div> <div>وضعیت بیمار پس از جراحی:</div>			

پیوست ۱، برگه اطلاعات بیماران مورد مطالعه

Abstract

Background: Using microsurgical procedures without intraoperative imaging, GTR has so far only been achieved in less than 30% of all cases. Radio-guided surgery was introduced in the clinical setting in 1985 in an attempt to facilitate intraoperative tumor detection. Because of few studies in literature about this subject, we decided to use gamma probe with the hypothesis that we could increase extent of tumor resection.

Materials & Methods: In this study the patients with cerebral glioma from January 2013 till February 2014 were evaluated. In the first group, 10mCi of Tc-99m was injected. . The microsurgical resection of the tumor was performed as much as possible, and then the tumoral bed was examined, if the signal was more than 2 times of the background signal, more tissue resection performed if feasible until the signal was diminished. In the control group, conventional resection of the tumor was performed. The extent of tumor resection was assessed by contrast MRI study.

Results: In the first group the average tumor volume was 81.68 ± 9.78 cc and post op tumor residue was 5.04 ± 2.69 cc. In the control group the average tumor volume was 82.63 ± 10.06 cc and the post op tumor residue was 9.5 ± 4.8 cc.

Conclusions: Radio-guided surgery is easy to use, real time, not expensive, and increases the extent of tumor resection.

Key Words: glioma, gamma, radioguided, surgery